

اولین کنگره ملی رویکردهای نوآورانه در سیستم بیولوژی و داروسازی و صنایع غذایی

تهران، دی ۱۴۰۰

Evaluation of neuroprotective effects of cobalamin (vitamin B12) in Parkinson's disease - Investigation of molecular mechanisms

Faramarz Khosravi[1], Vida Hojati[2], Malihe Entezari[3*], Mehrdad Hashemi[4]

1. *Ph.D student, Department of Biology, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran*
2. *Associate Professor, Department of Biology, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran*
3. *Professor, Farhikhtegan Medical Convergence sciences Research Center, Farhikhtegan Hospital Tehran Medical sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran*
4. *Professor, Farhikhtegan Medical Convergence sciences Research Center, Farhikhtegan Hospital Tehran Medical sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

Abstract

Background & objectives: Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative diseases that its prevalence has increased in recent years. Although many efforts have been made to treat this disease, so far, no therapeutic approach has been found that can stop the destruction of dopaminergic cells in the substantia nigra. The aim of the present study was to investigate the effect of vitamin B12 administration on Parkinson's female mice and their embryos.

Materials & Methods: Induction of Parkinson's disease in female mice was performed using rotenone and vitamin B12 administration was started one hour after Parkinson's induction and was performed for 14 days. On day 14, the animals underwent apomorphine-induced rotation testing, and then half of the animals were killed according to ethical protocols, and cerebellar tissue homogenates were prepared. The other half of the animals were allowed to mate with male mice and kept in separate cages after their pregnancy was confirmed. The embryos were isolated on the 21st day of gestation and their cerebellar tissue homogenates were also prepared. Cell viability was measured by MTT method and apoptosis and necrosis were measured by flow cytometry. Also, the expression of *bax* and *bcl-2* genes was measured using RT-PCR. Data analysis was performed in GraphPad Prism V.8 software.

Results: Survival, apoptosis and necrosis of cerebellar neurons in female mice and fetuses from Parkinson's mice were significantly affected by vitamin B12 administration and an increase in survival and a decrease in apoptosis and necrosis of cerebellar neurons were observed with vitamin B12 administration. Also, decreased *bax* gene expression and increased *bcl-2* expression were observed in the cerebellar neurons of Parkinson's animals receiving vitamin B12.

Conclusion: Vitamin B12 has neuroprotective effects in Parkinson's disease and can be considered as a treatment option.

Keywords: Parkinson's, mice, gene, apoptosis, vitamin B12.

Correspondence to: Malihe Entezari
Tel: +98 21 22006660
E-mail: Mentezari@iautmu.ac.ir
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0125-7089

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

بررسی اثرات حفاظت از نورون کوبالامین (ویتامین B12) در بیماری پارکینسون- بررسی مکانیسم‌های مولکولی

فرامرز خسروی[۱]، ویدا حجتی[۲]، ملیحه انتظاری*[۳]، مهرداد هاشمی[۴]

[۱] دانشجوی دکتری، گروه زیست شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاداسلامی، دامغان، ایران

[۲]دانشیار، گروه زیست شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاداسلامی، دامغان، ایران

[۳]استاد، مرکز تحقیقات علوم پزشکی فرهیختگان، بیمارستان فرهیختگان، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

[۴]استاد، مرکز تحقیقات علوم پزشکی فرهیختگان، بیمارستان فرهیختگان، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

آدرس نویسنده مسئول: ملیحه انتظاری، مرکز تحقیقات علوم پزشکی فرهیختگان، بیمارستان فرهیختگان، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

E-mail: Mentezari@iautmu.ac.ir
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0125-7089

فرامرز خسروی: Orchid ID:

ویدا حجتی: Orchid ID:

ملیحه انتظاری:Orchid ID: 0000-0003-0125-7089

مهرداد هاشمی:Orchid ID:

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

چکیده

سابقه و اهداف: بیماری پارکینسون یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تحلیل برنده‌عصب بوده که شیوع آن در سال‌های اخیر افزایش یافته است. با اینکه تلاش‌های زیادی جهت درمان این بیماری صورت گرفته است، با این حال، تاکنون، رویکرد درمانی که بتواند تخریب سلول‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه را متوقف سازد، یافت نشده است. هدف از پژوهش کنونی، مطالعه تأثیر تجویز ویتامین B12 در موش‌های سوری ماده مدل پارکینسون و جنین‌های حاصل از آنها بود.

روش بررسی: القاء پارکینسون در موش‌های ماده با استفاده از رتنون انجام شد و تجویز ویتامین B12 یک ساعت بعد از القاء پارکینسون آغاز و به مدت ۱۴ روز انجام شد. در روز ۱۴، از حیوانات تست چرخش القاء شده توسط آپومورفین به عمل آمد و سپس نیمی از حیوانات با توجه به پروتکل‌های اخلاقی کشته شدند و هموژنات بافت مخچه مغز تهیه شد. به نیمی دیگر از حیوانات اجازه داده شد تا با موش‌های سوری نر جفت‌گیری و بعد از تأیید بارداری آنها، در قفس‌های جداگانه‌ای نگه‌داری شدند. جنین‌ها در روز ۲۱ بارداری جداسازی و هموژنات بافت مخچه آنها نیز تهیه شد. زنده‌مانی سلول‌ها با استفاده از روش MTT و آپوپتوز و نکروز توسط تکنیک فلوسایتومتری اندازه‌گیری شد. همچنین، بیان ژن‌های *bax* و *bcl-2* با استفاده از RT-PCR سنجیده شد. آنالیز داده‌ها در نرم‌افزار GraphPad Prism V.8 انجام شد.

یافته‌ها: میزان زنده‌مانی، آپوپتوز و نکروز نورون‌های بافت مخچه در موش‌های سوری ماده و جنین حاصل از موش‌های پارکینسونی به طور معنی‌داری تحت تأثیر تجویز ویتامین B12 قرار گرفت و افزایش در زنده‌مانی و کاهش در اپوپتوز و نکروز نورون‌های مخچه با تجویز ویتامین B12 مشاهده شد. همچنین، کاهش بیان ژن *bax* و افزایش بیان *bcl-2* در نورون‌های مخچه حیوانات پارکینسونی دریافت کننده ویتامین B12 مشاهده شد.

بحث: ویتامین B12 اثرات محافظت از نورونی در شرایط بیماری پارکینسون دارد و می‌تواند به عنوان گزینه درمانی در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: پارکینسون، موش، ژن، آپوپتوز، ویتامین B12.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

مقدمه

بیماری پارکینسون (PD[1]) یکی از شایع‌ترین اختلالات تحلیل‌برنده عصب بوده که شیوع آن رو به افزایش است. این بیماری منجر به لرزش، سفتی عضلات و برادی‌کنزی می‌شود (۱). در حال حاضر هیچ درمان قطعی برای PD وجود ندارد و درمان‌های موجود فقط علائم بیماری را هدف قرار می‌دهند، اما باعث متوقف ساختن پیشرفت بیماری نمی‌شوند (۲). این بیماری ناشی از تحلیل اعصاب دوپامینرژیک بوده و مکانیسم دقیق مرگ این اعصاب به طور کامل شناخته نشده است. با این وجود، تنش اکسیداتیو به عنوان یکی از فرضیه‌های قوی در تحلیل اعصاب دوپامینرژیک مطرح است (۳). از این رو، آنتی‌اکسیدانت‌ها به عنوان گزینه‌های درمانی PD در مطالعات مختلفی مورد توجه محققان بوده است (۴-۶).

کمبود کوبالامین (ویتامین B12) از مدت‌ها پیش معلوم شده است که با اختلالات عصبی بویژه نوروپاتی، دژنراسیون تحت حاد مرکب نخاع و عوارض روانی ارتباط دارد (۷). مطالعات صورت گرفته حاکی از این بوده است که کمبود این ویتامین در بیماران PD شایع است. جالب اینکه، همبستگی‌های معنی‌داری بین کمبود کوبالامین و PD گزارش شده است (۸). در مطالعه مروری سیستماتیک بیان شد که نوروپاتی در ۱۶ درصد از بیماران PD وجود داشته و کمبود ویتامین B12 به عنوان یک اتیولوژی PD در بیشتر موارد گزارش شد (۹). در مطالعه طولی DATATOP مشخص شد که بیماران PD با سطوح پایین ویتامین B12 (کمتر از ۲۳۴ پیکومول بر میلی‌لیتر) در مقایسه با بیماران با سطوح بالای این ویتامین پیامدهای وخیمی داشتند (۱۰).

شیوع بیماری پارکینسون در جمعیت‌های جوان رو به افزایش بوده و از این رو، احتمال باردار شدن این افراد در طی دوره بیماری وجود دارد (۱۱). از این رو، مدیریت این بیماری در طی دوره بارداری مورد توجه قرار گرفته است. با وجود اینکه، اکثر مطالعات وضع حمل موفق را انتهای بارداری گزارش کرده‌اند (۱۲, ۱۳)، با این حال، چون این مطالعات اکثرا موردی بوده یا گذشته نگر، لذا، این نگرانی همچنان وجود دارد که PD روی جنین اثرات منفی بگذارد. بنابراین، ضروری است که در این زمینه مطالعات بیشتری صورت پذیرد.

از این رو، با توجه به نتایج مطالعات فوق‌الذکر این پرسش‌ها مطرح می‌شود که آیا کوبالامین می‌تواند در درمان PD تأثیر مثبت داشته باشد؟ و همچنین آیا این ویتامین می‌تواند روی جنین حاصل از رت‌های ماده PD تأثیر مثبت داشته باشد؟ این امر ما را بر آن داشت که اثرات درمانی این ویتامین را در موش سوری ماده مبتلا به PD و جنین‌های حاصل از آنها مورد مطالعه قرار دهیم و مکانیسم مولکولی اثرات محافظت از نورون کوبالامین را مورد پژوهش قرار دهیم.

روش بررسی

تهیه حیوانات و القاء پارکینسون

۲۴ موش سوری ماده از انیستیتو پاستور ایران تهیه و به مدت یک هفته در شرایط آزمایشگاهی قرار داده شدند تا آدابته شوند. حیوانات در طول تحقیق دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی اعمال شد. رفتار با حیوانات مطابق دستورالعمل ARRIVE بود و کلیه پروتکل‌های اخلاقی رعایت شد.

[1] Parkinson's disease

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

برای القاء پارکینسون در حیوانات، سه میلی‌گرم بر کیلوگرم رتنون به مدت ۱۹ روز تزریق شد. سپس حیوانات به چهار گروه تقسیم شدند:

گروه I: گروه موش‌های سالم (کنترل مثبت) (n=6)

گروه II: گروه موش‌های سالم دریافت کننده ۰/۱ میلی‌لیتر کوبالامین ۳ بار در هفته به مدت ۱۴ روز

گروه III: گروه موش‌های پارکینسون (کنترل منفی) (n=6).

گروه IV: گروه حیوانات پارکینسونی دریافت کننده ۰/۱ میلی لیتر کوبالامین ۳ بار در هفته به مدت ۱۴ روز

در انتهای روز ۱۴، به نیمی از حیوانات اجازه داده شد تا با موش‌های سوری نر جفت‌گیری کنند. بعد از تأیید بارداری آنها، آنها در قفس‌های مجزا نگهداری شدند. نصف دیگر حیوانات جهت بررسی‌های رفتاری و مولکولی به کار رفتند.

تیمار کوبالامین روی رت‌های باردار به مدت ۳ هفته بعد از تأیید بارداری ادامه یافت و در روز ۲۱ مطالعه، حیوانات با کتامین و زایلازین بی‌هوش، جنین‌ها تفکیک و هموژنات بافت مخچه جنین‌ها تهیه شد.

آزمون چرخش القاء شده با آپومورفین

در این آزمون تعداد چرخش در واحد زمانی معیاری برای شدت آسیب نورونی در نظر گفته می‌شود. بدین منظور، موش‌های سوری ماده در یک استوانه پلاستیکی شفات با ابعاد ۲۸cm×۳۸cm قرار داده شدند و بعد از ۱۵ دقیقه ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن آپومورفین هیدروکلراید به موش‌ها تجویز شد. بعد از ۶۰ ثانیه، تعداد چرخش‌ها در محل تزریق و برعکس در بازه زمانی ۱۰ دقیقه به مدت یک ساعت ثبت شد. در نهایت، تعداد چرخش در جهت منطقه آسیب دیده از سمت مخالف کسر شد. هر چه تعداد چرخش بیشتر باشد حاکی از آسیب شدید به سلول‌های دوپامینرژیک است.

آزمون MTT

۲۰ میلی‌گرم از بافت مخچه در محلول بافر فسفات (PBS) توسط سونیکاتور لیز و سپس در ۱۲۰۰۰rpm به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد. سپس، محلول رویی برداشته در ۱۰۰۰۰g سانتریفیوژ شد. ۵۰ میکرولیتر محلول MTT به تیوب افزوده تا غلظت نهایی ۲ mg/ml برسد. سپس تیوب‌ها به مدت ۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. بعد از انکوباسیون، ۵۰۰ میکرولیتر محلول دی‌متیل سولفوکسید افزوده و به خوبی تکان داده شد. محلول درون پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای ریخته و بعد از یک ساعت انکوباسیون میزان جذب در شدت طول موج ۵۶۰ نانومتر توسط اسپکتوفتومتر قرائت شد (۲۶).

فلوسایتومتر

در خلال آپوپتوز، فسفاتیدیل سرین به سطح غشاء سلول متصل شده و توسط انکسین-V تشخیص داده می‌شود. بنابراین، در مطالعه کنونی، از روش رنگ‌آمیزی پروپیدیوم ید (PI) برای ارزیابی آپوپتوز و نکروز استفاده شد (۲۷). سلول‌های مخچه ابتدا توسط بافر HEPES[۲] شسته در سپس تا ۱۰^۶ سلول در هر میلی‌لیتر رقیق شد. آنگاه، ۵ میکرولیتر انکسین-V نشان دار شده با FITC (سیگما)، ۱۰ میکرولیتر PI و آنتی‌بادی‌های سطح سلولی CD3، CD4 و CD8 در ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلولی ترکیب شدند. بعد

[۲] N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

از ۱۵ دقیقه، ۴۰۰ میکرولیتر از بافر HEPES به آن افزوده شد. در نهایت، سلول‌های رنگ‌آمیزی شده و آنتی‌بادی‌ها در فلوسایتومتر FACS caliber قرار داده شدند.

بررسی بیان ژن‌های Bax و Bcl-2

از کیت استخراج RNA (دنازیست، ایران) برای تهیه RNA تام از هموژنات بافت مخچه استفاده شد. بعد از استخراج، ارزیابی کمی و کیفی RNA استخراجی به ترتیب با استفاده از نانودراپ و ژل الکتروفوز صورت گرفت. بعد از حصول اطمینان از کیفیت RNA استخراجی از کیت سنتز cDNA (دنازیست، ایران) برای سنتز cDNA استفاده شد. در کلیه مراحل، از دستورالعمال‌های سازنده کیت‌ها به طور کامل پیروی شد.

برای طراحی پرایمرهای لازم برای بررسی بیان ژن‌های Bax و Bcl-2 از نرم‌افزار Primer express ورژن ۳ استفاده شد. در این مطالعه از ژن بتا-اکتین به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. توالی پرایمرها در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱: توالی پرایمرهای به کار رفته در مطالعه کنونی

نام ژن	توالی
بتا-اکتین، فوروارد	5'- CATTGCTGACAGGATGCAGAAGG-3'
بتا-اکتین، ریورس	5'- TGCTGGAAGGTGGACAGTGAGG-3'
bax-فوروارد	5'AGGATGCGTCCACCAAGAAGCT3'
bax- ریورس	5' TCCGTGTCCACGTCAGCAATCA3'
bcl-2-فوروارد	3' CCTGTGGATGACTGAGTACCTG5'
bcl-2- ریورس	3' AGCCAGGAGAAATCAAACAGAGG5'

برای بررسی بیان ژن‌ها از تکنیک RT-PCR با مسترمیکس استفاده شد. برنامه حرارتی و زمانی شامل یک چرخه دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ دقیقه، ۳۲ چرخه دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه بود. یک چرخه آخر شامل دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه بود.

آنالیز آماری

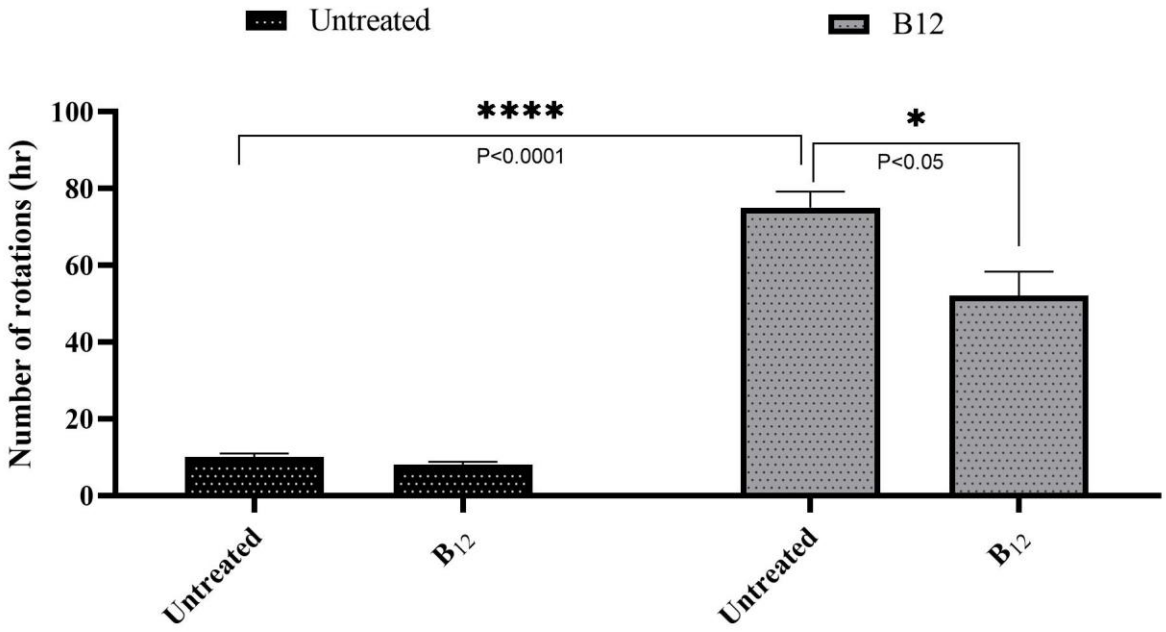
از آنالیز واریانس یک راهه (ANOVA) برای آنالیز داده استفاده شد و از آزمون توکی در سطح احتمال $P<0.05$ برای بررسی وجود تفاوت‌های معنی‌دار در میانگین‌ها استفاده شد. آنالیز داده‌ها در نرم‌افزار GraphPad Prism V.8 انجام شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

یافته‌ها

آزمون چرخش القاء شده توسط آپومورفین

جهت تأیید القاء پارکینسون در موش‌های سوری ماده از آزمون چرخش القاء شده توسط آپومورفین استفاده شد. نتایج تحلیل رفتار موش‌ها در این آزمون حاکی از این بود که القاء بیماری پارکینسون در موش‌های سوری ماده توسط رتنون منجر به افزایش تعداد چرخش‌ها شد (نمودار ۱). از این رو، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تزریق رتنون منجر به ایجاد مدل پارکیسنون در موش‌های سوری ماده شده است. در موش‌های سوری ماده دریافت کننده ویتامین B12 کاهش معنی‌دار در تعداد چرخش‌ها مشاهده شد که می‌تواند حاکی از اثرات مفید این ویتامین در شرایط پارکینسون باشد.

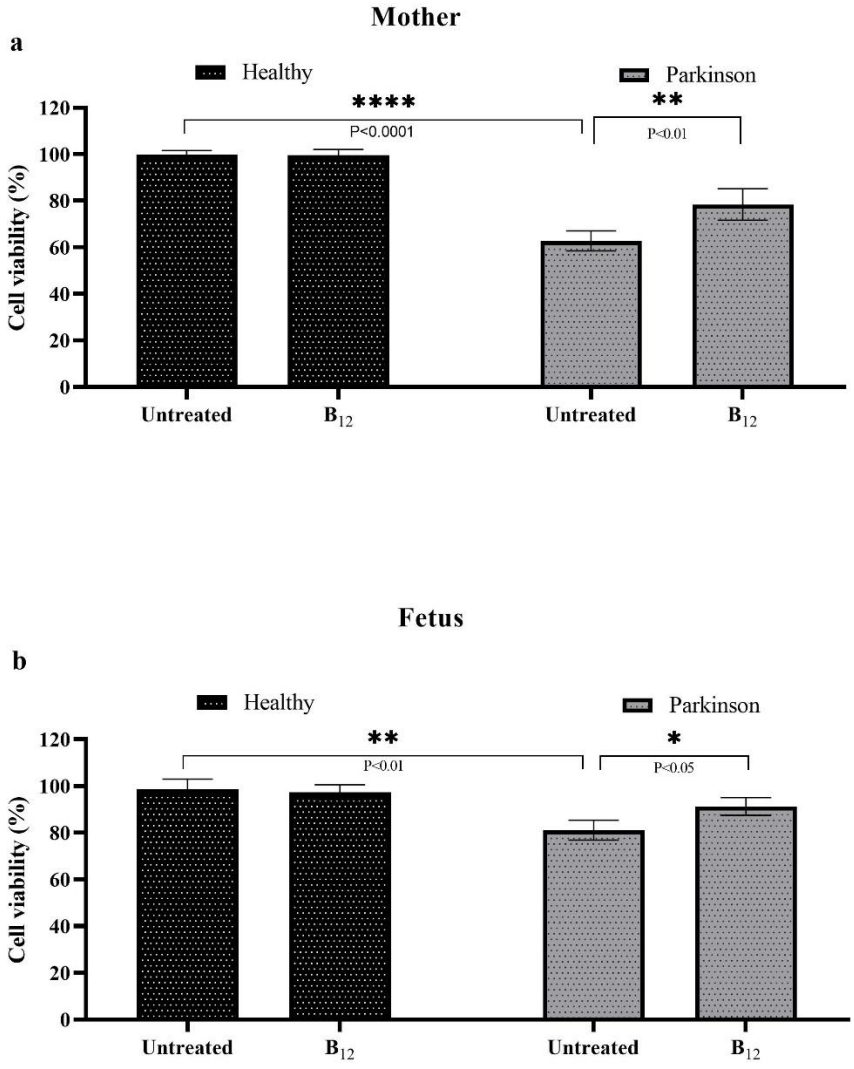


نمودار ۱: نتایج آزمون چرخش القاء شده توسط آپومورفین در موش‌های سوری ماده سالم و پارکینسونی دریافت کننده ویتامین B12

زنده‌مانی سلول

کاهش معنی‌دار در زنده‌مانی نورون‌های مخچه موش‌های سوری ماده (نمودار ۲a) ($P<0.0001$) و جنین‌های حاصل از ماده‌های پارکینسونی (نمودار ۲b) ($P<0.01$) در مقایسه با کنترل مثبت (سالم) مشاهده شد. با این وجود، ویتامین B12 اثرات محافظت از نورونی در هر دوی موش‌های سوری ماده پارکیسنونی و جنین‌های حاصل از آنها نشان داد، به طوریکه افزایش معنی‌دار در زنده‌مانی نورون‌های مخچه موش‌های سوری ماده ($P<0.01$) و جنین‌های حاصل از ماده‌های پارکینسونی ($P<0.05$) دریافت کننده کوبالامین در مقایسه با کنترل منفی (مدل پارکینسون) بوجود آمد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

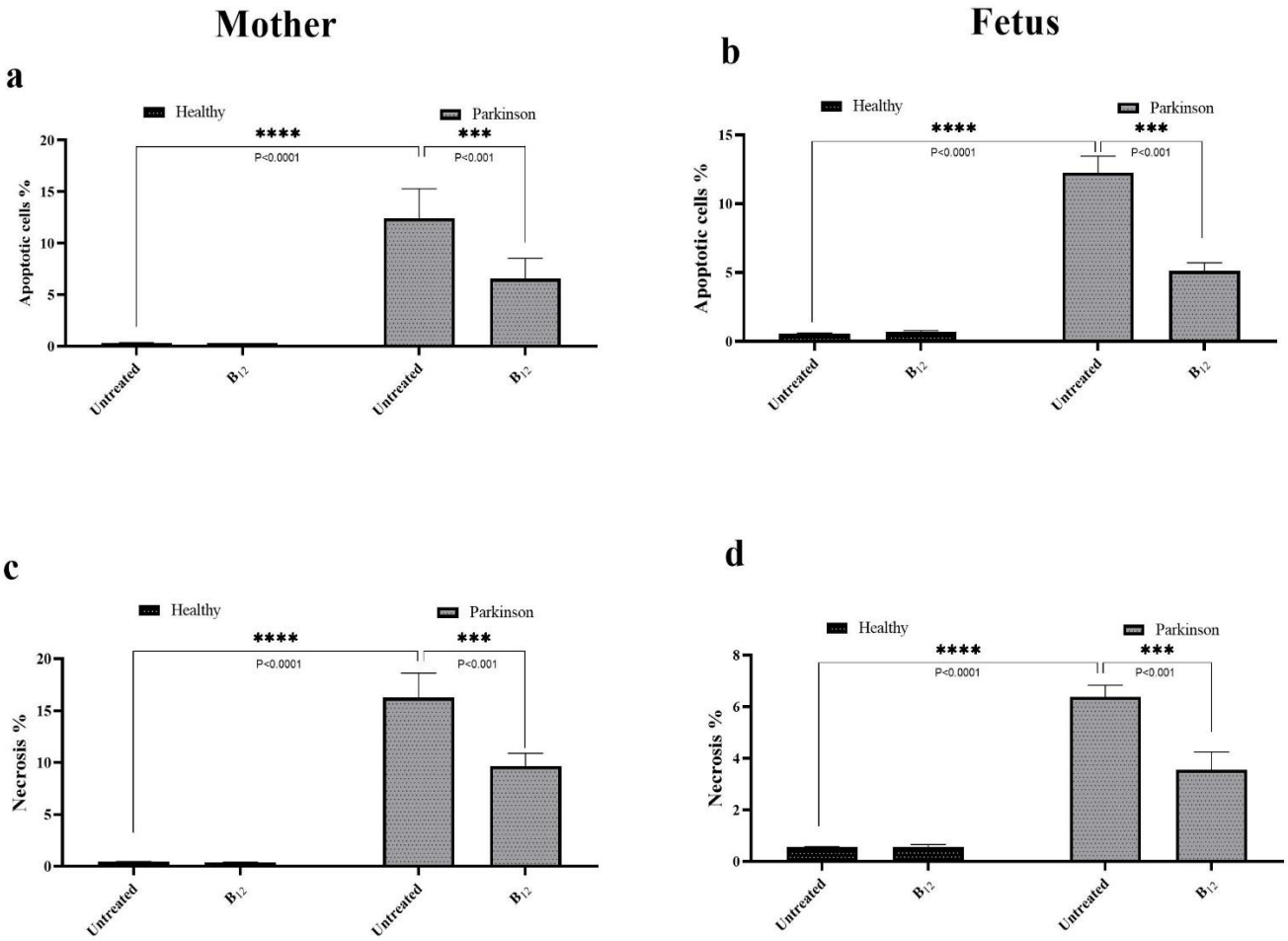


نمودار ۲: تأثیر تجویز کوبالامین روی زنده‌مانی نورون‌های مخچه موش‌های پارکینسونی (a) و جنین‌های حاصل از ماده‌های پارکینسونی (b)

آپوپتوز و نکروز

القاء بیماری پارکینسون در موش‌های سوری ماده منجر به افزایش معنی‌دار در آپوپتوز و نکروز سلول‌های مخچه موش‌های پارکینسونی و جنین‌های حاصل از ماده‌های پارکینسونی در مقایسه با کنترل سالم شد ($P<0.0001$). با این وجود، کاهش معنی‌دار در آپوتوز و نکروز نورون‌های مخچه ماده‌های پارکیسنونی و جنین حاصل از موش‌های پارکینسونی دریافت کننده ویتامین B12 دیده شد ($P<0.001$) (نمودار ۳).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

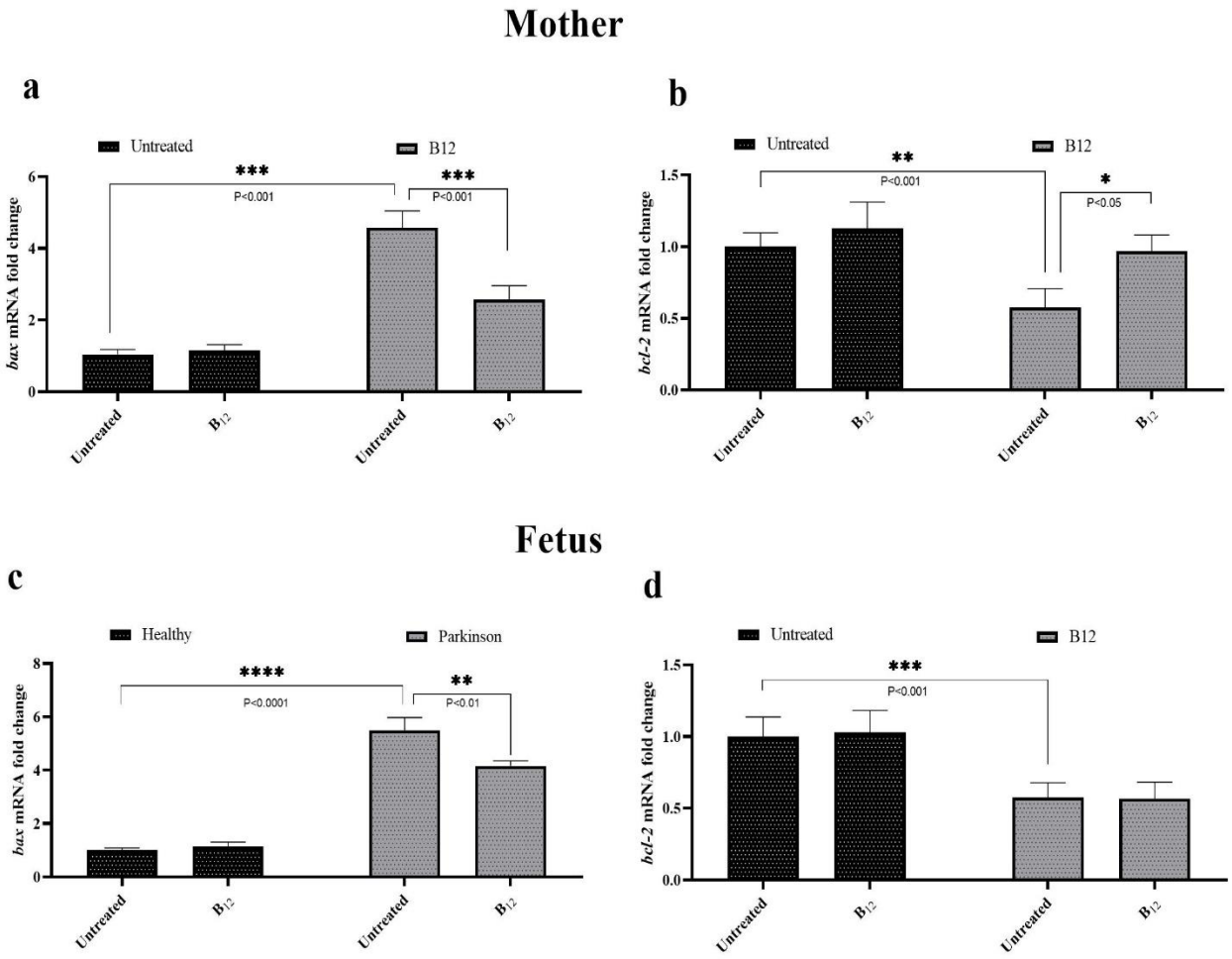


نمودار ۳: میزان آپوپتوز (a, b) و نکروز (c, d) سلول‌های بافت مخچه موش‌های ماده پارکینسونی و جنین حاصل از موش‌های پارکینسونی

بررسی بیان ژن‌های *bax* و *bcl-2*

بررسی بیان ژن‌های *bax* و *bcl-2* توسط تکنیک RT-PCR حاکی از این بود که القاء پارکینسون منجر به افزایش معنی‌دار بیان ژن *bax* و کاهش بیان *bcl-2* در نورون‌های مخچه موش‌های سوری ماده و جنین حاصل از ماده‌های پارکینسونی می‌شود (نمودار ۴). با این وجود، تجویز ویتامین B12 روی بیان هر دو ژن در نورون‌های مخچه موش‌های سوری ماده پارکینسونی تأثیر معنی‌داری داشت، به طوریکه کاهش بیان *bax* ($P<0.001$) (نمودار 4a) و افزایش بیان *bcl-2* ($P<0.05$) (نمودار 4b) در بافت مخچه موش‌های سوری ماده پارکینسونی دریافت کننده ویتامین B12 در مقایسه با کنترل منفی مشاهده شد. با وجود اینکه، تجویز ویتامین B12 منجر به کاهش معنی‌دار بیان ژن *bax* در نورون‌های مخچه جنین حاصل از ماده‌های پارکینسونی در مقایسه با کنترل منفی شد ($P<0.01$) (نمودار 4c)، با این حال، تجویز این ویتامین اثر معنی‌داری روی بیان ژن bcl-2 در نورون‌های مخچه جنین حاصل از ماده‌های پارکینسونی نداشت (نمودار 4d) ($P>0.05$).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]



نمودار ۴: تغییرات در بیان ژن‌های *bax* و *bcl-2* در نورون‌های بافت مخچه موش‌های سوری ماده (a, b) و جنین حاصل از ماده‌های پارکینسونی (c, d)

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه کنونی نشان داده شد که ویتامین B12 می‌تواند اثرات محافظت از نورون در شرایط پارکینسون داشته باشد. مکانیسم اثرات محافظتی این ویتامین به کاهش آپوپتوز، نکروز و کاهش بیان ژن *bax* و افزایش بیان *bcl-2* در نورون‌های مخچه موش‌های دریافت کننده ویتامین B12 نسبت داده شد. همچنین، القاء پارکیسنون در موش‌های سوری ماده روی جنین حاصل از آنها تأثیر منفی داشت و منجر به کاهش زنده‌مانی نورون‌های بافت مخچه شد.

بیان شده است که نوروپاتی در بیماران پارکیسنون بیشتر بوده و یکی از دلایل اصلی آن کمبود ویتامین B12 است (۹). این امر می‌تواند این ایده را در ذهن ایجاد کند که مکمل‌سازی با ویتامین B12 می‌تواند باعث کند شدن روند تحلیل اعصاب دوپامینرژیک

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

در بیماران PD گردد. بنابراین، پژوهش کنونی با هدف بررسی تأثیر مکمل‌سازی با ویتامین B12 در موش‌های سوری ماده PD انجام شد و نتایج حاکی از تأثیرات مثبت کوبالامین در کاهش مرگ نورون‌های مخچه بود.

B12 باید از منابع غذایی تأمین گردد و جذب موفقیت آمیز از دستگاه گوارش به یک سری مراحل بستگی دارد (۱۴). شایع ترین علل کمبود B12 عبارتند از: ۱) از دست دادن فاکتور داخلی، که عمدتاً در کم خونی پرنیشیوز بیماری خودایمنی دیده می شود، ۲) گاستریت آتروفیک و هیپوکلریدری، ۳) دریافت ناکافی رژیم غذایی (به ویژه گیاه‌خواران)، ۴) داروهای رایج از جمله مهارکننده‌های پمپ پروتون، آنتاگونیست‌های H2 و متفورمین، و ۵) رشد بیش از حد باکتریایی معده و روده کوچک، که می‌تواند B12 موجود را برای جذب کاهش دهد. علیرغم یافته‌ها مبنی بر اینکه سطوح B12 در PD اولیه کمتر از گروه کنترل است (۱۵)، یک مطالعه آینده‌نگر بزرگ مبتنی بر جمعیت هیچ ارتباطی بین دریافت رژیم غذایی B12 و ایجاد PD پیدا نکرد (۱۶). با این حال، بیماران PD ممکن است به دلیل نرخ بالای رشد بیش از حد باکتری روده، که در ۲۵-۵۴٪ از بیماران PD رخ می‌دهد، بیشتر مستعد ابتلا به وضعیت B12 پایین باشند (۱۷). از این رو، مکمل‌سازی ویتامین B12 می‌تواند در کاهش پیشرفت PD کمک کننده باشد.

نقش خانواده ژنی Bcl-2 در فرایند آپوپتوز میتوکندریایی به خوبی دانسته شده است (۱۸). پروتئین Bax نقش پروآپوپتوتیک و پروتئین Bcl-2 نقش آنتی‌آپوپتوتیک دارد و برهمکنش این دو نقش مهمی در فرایند آپوپتوز دارند. افزایش بیان ژن *bcl-2* و کاهش بیان ژن *bax* در نورون‌های بافت مخچه موش‌های سوری ماده پارکینسونی و جنین حاصل از ماده‌های پارکینسونی دریافت کننده ویتامین B12 می‌تواند کاهش آپوپتوز و نکروز مشاهده شده در آنها را توجیح نماید. افزایش بیان *bcl-2* همچنین می‌تواند منجر به افزایش ترکیبات آنتی‌اکسیدانتی همچون گلوتاتیون در مغز شود و اثرات محافظت نورونی را القاء کند (۱۹). بنابراین، افزایش بیان ژن *bcl-2* و کاهش بیان ژن *bax* و در نتیجه آپوپتوز در سلول‌های مخچه، می‌تواند مکانیسم اثرات محافظت از نورونی ویتامین B12 باشد. به نظر می‌رسد که مطالعات بالینی در حوزه تجویز ویتامین B12 در بیماران پارکینسونی می‌تواند اثرات محافظت نورونی این ترکیب را در شرایط بالینی مورد تأیید قرار دهد.

به طور کلی می‌توان نتیجه‌گیری نمود که ویتامین B12 نقش حفاظتی از نورون در شرایط PD دارد و مکانیسم عمل آن را می‌توان به کاهش آپوپتوز و نکروز و در نتیجه افزایش زنده‌مانی نورون‌های مخچه نسبت داد. با این حال، جهت تأیید اثرات درمانی این ویتامین، انجام مطالعات بالینی ضروری می‌باشد.

منابع **(References)**

1. Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson’s disease. Journal of neural transmission. 2017;124(8):901-5.
2. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. JAMA. 2014;311(16):1670-83.
3. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and Parkinson’s disease. Frontiers in Neuroanatomy. 2015;9(91).
4. Sutachan JJ, Casas Z, Albarracin SL, Stab BR, Samudio I, Gonzalez J, et al. Cellular and molecular mechanisms of antioxidants in Parkinson's disease. Nutritional Neuroscience. 2012;15(3):120-6.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

5. Snow BJ, Rolfe FL, Lockhart MM, Frampton CM, O'Sullivan JD, Fung V, et al. A double-blind, placebo-controlled study to assess the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ as a disease-modifying therapy in Parkinson's disease. Movement Disorders. 2010;25(11):1670-4.
6. Sarrafchi A, Bahmani M, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and Parkinson’s disease: New hopes in treatment with herbal antioxidants. Current Pharmaceutical Design. 2016;22(2):238-46.
7. Jain KK, Malhotra HS, Garg RK, Gupta PK, Roy B, Gupta RK. Prevalence of MR imaging abnormalities in vitamin B12 deficiency patients presenting with clinical features of subacute combined degeneration of the spinal cord. Journal of the Neurological Sciences. 2014;342(1):162-6.
8. Shen L. Associations between B Vitamins and Parkinson's Disease. Nutrients. 2015;7(9):7197-208.
9. Zis P, Grünewald RA, Chaudhuri RK, Hadjivassiliou M. Peripheral neuropathy in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. Journal of the Neurological Sciences. 2017;378:204-9.
10. Christine CW, Auinger P, Joslin A, Yelpaala Y, Green R, on behalf of the Parkinson Study Group—DI. Vitamin B12 and Homocysteine Levels Predict Different Outcomes in Early Parkinson's Disease. Movement Disorders. 2018;33(5):762-70.
11. Olivola S, Xodo S, Olivola E, Cecchini F, Londero AP, Driul L. Parkinson's Disease in Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. Frontiers in Neurology. 2020;10(1349).
12. Hagell P, Odin P, Vinge E. Pregnancy in Parkinson's disease: A review of the literature and a case report. Movement Disorders. 1998;13(1):34-8.
13. Golbe LI. Parkinson's disease and pregnancy. Neurology. 1987;37(7):1245.
14. Stabler SP. Vitamin B12 Deficiency. New England Journal of Medicine. 2013;368(2):149-60.
15. Shen L. Associations between B Vitamins and Parkinson's Disease. Nutrients. 2015;7(9).
16. De Lau L, Koudstaal P, Witteman J, Hofman A, Breteler M. Dietary folate, vitamin B12, and vitamin B6 and the risk of Parkinson disease. Neurology. 2006;67(2):315-8.
17. Tan AH, Mahadeva S, Thalha AM, Gibson PR, Kiew CK, Yeat CM, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders. 2014;20(5):535-40.
18. Brunelle JK, Letai A. Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family. Journal of Cell Science. 2009;122(4):437-41.
19. Nguyen LXT, Troadec E, Kalvala A, Kumar B, Hoang DH, Viola D, et al. The Bcl-2 inhibitor venetoclax inhibits Nrf2 antioxidant pathway activation induced by hypomethylating agents in AML. Journal of Cellular Physiology. 2019;234(8):14040-9.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]