

## مقاله‌ی مروری

# آنتی‌بادی پروتئین شوک حرارتی ۲۷ و سوء‌مصرف آمفتامین و سایر مواد مخدر: یک مقاله‌ی مروری

\*علیرضا حمزه‌ای  
روان‌پزشک، طبس، ایران

### خلاصه

**مقدمه:** بیان آنتی‌بادی شوک حرارتی (HSP) در سیستم اعصاب مرکزی در استرس‌های مختلف مانند هیپوترمی، هیپوکسی، آسیب تروماتیک و صرع پایدار و سوء‌مصرف مواد دیده می‌شود. از سوی HSP به عنوان یک محافظ مولکولی برای پروتئین‌های آسیب‌دیده‌ی سلولی نیز مطرح است. در این مطالعه‌ی مروری به بررسی و جمع‌بندی مقالات مرتبط با نقش پروتئین شوک حرارتی در روان‌پریشی ناشی از سوء‌مصرف مواد پرداخته شده است.

**روش کار:** در این مطالعه مروری نظام مند، کلیه مقالات چاپ شده تا دسامبر ۲۰۱۴ به دو زبان فارسی و انگلیسی در زمینه ارتباط پروتئین شوک حرارتی و سوء مصرف مواد انجام شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعات از طریق پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی، بانک اطلاعات مقالات علوم پزشکی ایران، پژوهشگاه اطلاعات و مدارک علمی ایران، بانک اطلاعات نشریات کشور، Science Direct، Ovid، Google Scholar، PubMed، CINAHL و با استفاده از کلیدواژه‌های پروتئین شوک حرارتی ۲۷ و سوء مصرف مواد، به دست آمد. به منظور جمع‌آوری داده‌ها از فرم استخراج داده‌ها که بر اساس هدف پژوهش طراحی شده بود، استفاده گردید. نتیجه‌ی این جستجو دست‌یابی به ۱۱ مقاله‌ی مرتبط با موضوع بود که از این میان ۵ مقاله به علت دارا نبودن معیارهای ورود از مطالعه حذف و ۶ مطالعه وارد پژوهش شدند.

**یافته‌ها:** از ۶ مطالعه‌ی مورد بررسی، قدیمی‌ترین مربوط به سال ۲۰۰۱ و جدیدترین آن‌ها در سال ۲۰۱۴ انجام شده بود. ۳ مورد (۵۰٪) از مطالعات روی رت (rat) و ۳ مورد (۵۰٪) روی موش انجام گرفته بود. ۴ مورد از مقالات سوء-مصرف مورفین، ۱ مورد سوء‌مصرف آمفتامین و یک مورد سوء‌مصرف فنوباریتال بود.

**نتیجه‌گیری:** تمامی مطالعات نشان می‌دهند که پروتئین شوک حرارتی ۲۷ پس از ترک مواد، افزایش می‌یابد و به نظر می‌رسد دارای اثر محافظت‌کننده از آسیب باشد.

**واژه‌های کلیدی:** پروتئین شوک حرارتی، ترک، سوء مصرف مواد

\*مؤلف مسئول:

طبس، ایران

hamzeia911@mums.ac.ir

تاریخ وصول: ۹۳/۱۱/۰۵

تاریخ تایید: ۹۴/۰۳/۱۷

### پی‌نوشت:

این پژوهش بدون حمایت مالی نهاد خاصی انجام شده و موضوع آن با منافع شخصی نویسنده ارتباطی نداشته است.

## مقدمه

اختلال مرتبط با مواد شامل اختلالات است که با سوء مصرف داروها (از جمله الکل) ارتباط دارد. آفتامین‌ها در اغلب کشورها پس از حشیش و ماری‌جوانا، رایج‌ترین داروی غیر مجاز هستند (۱). به عنوان یک طبقه-ی کلی آفتامین‌ها را مقلدهای سمپاتیک، محرک‌ها و محرک‌های روانی هم می‌نامند. آفتامین‌های کلاسیک، تاثیر اولیه‌ی خود را از طریق آزادسازی کاته‌کولامین‌ها به خصوص دوپامین از پایانه‌های پیش‌سیناپسی اعمال می‌کنند. این اثرات به خصوص برای نورون‌های دوپامینرژیک که از ناحیه‌ی تگمنتال به قشر مخ و ناحیه‌ی لیمبیک کشیده می‌شوند قوی‌تر است. این مسیر را مسیر پاداش نامیده‌اند و فعال شدن آن احتمالا ساز و کار اعتیادآور عمده‌ی آفتامین‌ها است (۲).

نشانه‌ی بارز اختلال پسیکوتیک ناشی از آفتامین وجود پارانوئیا است. اسکیزوفرنی پارانوئید با توجه به تعداد ویژگی‌های وابسته به اختلال پسیکوتیک ناشی از آفتامین، از جمله فراوانی توهمات بینایی، عواطف کلاما متناسب، بیش‌فعالی، تمایلات جنسی قوی، کونفوزیون و بی‌ربطی کلام و قراین اندک اختلال تفکر (مثل شل شدن تداعی‌ها) از اختلال پسیکوتیک ناشی از آفتامین قابل تفکیک است (۳).

یکی از اتوآنتی‌بادی‌هایی که به تازگی در آسیب‌شناسی اختلالات روان‌پزشکی به خصوص اختلالات روان‌پریشانه مطرح شده است آنتی-بادی پروتئین شوک حرارتی<sup>۱</sup> (HSP) می‌باشد (۴). در رابطه با نقش این پروتئین، دو فرضیه مطرح شده است. فرضیه‌ی اول از نقش آن در ساز و کار ایمونولوژی و پاتولوژی اختلالات، حکایت می‌کند. در حالی که فرضیه‌ی دوم از نقش محافظتی آن علیه عوامل آسیب‌رسان طی فرآیند تکامل عصبی و شرایط حاد بیماری حمایت می‌کند (۵). بیان HSP در سیستم اعصاب مرکزی در استرس‌های مختلف مانند هیپوترمی، هیپوکسی، آسیب تروماتیک و صرع پایدار دیده می‌شود. از طرفی HSP به عنوان یک محافظ مولکولی برای پروتئین‌های آسیب‌دیده سلولی نیز مطرح است (۶). HSP بر اساس وزن مولکولی کیلودالتون به انواع ۶۰، ۷۰، ۹۰ و ... تقسیم می‌شود (۹-۶). بیان ژنی پروتئین‌های شوک حرارتی علاوه بر حرارت، در پاسخ به استرس‌های محیطی متعددی افزایش می‌یابد که از آن نمونه می‌توان به کمبودهای تغذیه‌ای معین، استرس اکسیداتیو و تابش اشعه‌ی ماوراء بنفش اشاره کرد. این فرآیند توسط آزادسازی فاکتور شوک حرارتی میانجی‌گری می‌شود که با اتصال به عوامل شوک حرارتی در مناطق مجاور ژن‌های پروتئین شوک حرارتی باعث افزایش بروز آن‌ها می‌گردد. پروتئین‌های شوک حرارتی، خانواده‌ی بزرگی از پروتئین‌های سلولی هستند که در بسیاری از

ارگانسیم‌های زنده وجود دارند. سه دسته‌ی اصلی HSPها شامل HSP90 (۸۵-۹۰ کیلودالتون)، HSP70 (۶۸-۷۳ کیلودالتون) و HSPهای با وزن کم مولکولی (۱۶ تا ۴۷ کیلودالتون) هستند. در سلول-های طبیعی این پروتئین‌ها در بسیاری از فعالیت‌های سلولی نقش دارند اما HSPهای با وزن مولکولی کم، تنها در شرایط استرس‌زا ساخته می‌شوند (۱۰). در برخی مطالعات نشان داده شده است که HSP27 و سایر انواع HSP با وزن مولکولی پایین در نقل و انتقالات درون سلولی نقش دارند و در جریان استرس اکسیداتیو از رهایی سیتوکروم از میتوکندری جلوگیری نموده، فعالیت caspase ۳ و ۹ را سرکوب کرده و مانع آسیب سلولی می‌شوند (۱۱-۱۳). HSP27 دارای سه قسمت فسفریلاسیون عمده است (Ser15، Ser78 و Ser82) و پژوهش‌های متعدد نشان داده که HSP27 فسفریله دارای فعالیت محافظتی در برابر بسیاری از آسیب‌ها است (۱۶-۱۴).

با توجه به نقش این پروتئین‌ها در اختلالات روان‌پزشکی، در این مطالعه به بررسی و خلاصه‌سازی مقالات پروتئین شوک حرارتی و سوء مصرف مواد پرداخته شده است.

## روش کار

در این مطالعه‌ی مروری، تمام مقالات چاپ شده تا دسامبر ۲۰۱۴ به دو زبان فارسی و انگلیسی در زمینه‌ی ارتباط پروتئین شوک حرارتی و سوء مصرف مواد انجام شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعات از طریق پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID)، بانک اطلاعات مقالات علوم پزشکی ایران (IranMedex)، پژوهشگاه اطلاعات و مدارک علمی ایران (IranDoc)، بانک اطلاعات نشریات کشور (Magiran)، Science Direct، Ovid، Google Scholar، PubMed، CINAHL و با استفاده از کلیدواژه‌های پروتئین شوک حرارتی و سوء مصرف مواد (HSP27 AND drug abuse) به دست آمد. کلمات کلیدی مورد جستجو بر اساس MeSH Database انتخاب شدند. به منظور جمع‌آوری داده‌ها از فرم استخراج داده‌ها که بر اساس هدف پژوهش طراحی شده بود، استفاده گردید. نتیجه‌ی این جستجو دستیابی به ۱۰ مقاله‌ی مرتبط با موضوع بود که از این میان ۵ مقاله به علت دارا نبودن معیارهای ورود از مطالعه حذف و در نهایت ۵ مطالعه وارد پژوهش شدند.

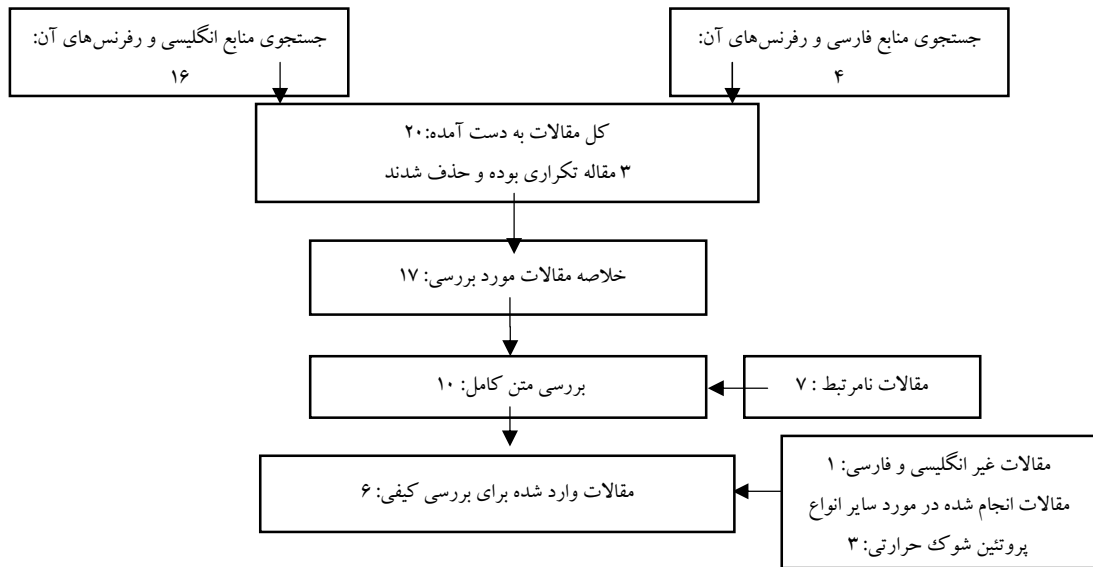
ارزیابی کیفی مقالات:

ابتدا با جستجوی منابع الکترونیک و بررسی لیست رفرنس‌های منابع ۲۰ مقاله به دست آمد که ۳ مورد آن به علت تکراری بودن حذف شدند. سپس خلاصه مقالات توسط دو پژوهشگر مستقل مطالعه و مقالات مرتبط شناسایی شدند. در صورت عدم تطابق بین نظریات دو محقق، از یک

<sup>1</sup>Heat Shock Protein

تحلیل کیفی قرار گرفتند. بررسی کیفی مقالات با استفاده از چک لیست (۱۷) انجام شد. به علت عدم وجود همگنی در ارزیابی نتایج، امکان انجام فراتحلیل در مطالعه حاضر وجود نداشت.

نظریه‌ی سوم مشورتی کمک گرفته شد. در نهایت از بین ۱۷ خلاصه مقاله به دست آمده ۱۰ مورد مرتبط با موضوع مطالعه شناخته شدند و متن کامل آن‌ها تهیه شد. در بررسی متن کامل، ۵ مقاله نامرتب تشخیص داده شده و از مطالعه خارج شدند (نمودار ۱). ۵ مطالعه‌ی باقی‌مانده تحت



نمودار ۱- مقالات مورد بررسی و مقالات وارد شده در مطالعه

این بین سطح HSP70 به فاصله‌ی ۱۶ ساعت از تزریق آمفتامین و هیپرترمی ناشی از آن به میزان ۲ برابر افزایش داشته است (۱۰). در دو مطالعه در اسپانیا نشان داده شده که در بیمارانی که در دوره‌ی ترک مورفین هستند HSP27 افزایش می‌یابد (۱۱، ۱۲) و سطح این پروتئین در قلب و بطن چپ بالاتر است (۱۲). در پژوهشی در سوئد نشان داده شد که سطح HSP70 و HSP27 در موش‌هایی که در معرض آمفتامین قرار می‌گیرند افزایش می‌یابد (۱۳).

### بحث

با توجه به گسترش رویکرد عصبی-زیستی به بیماری‌های روان‌پزشکی، مطالعاتی نیز در زمینه‌ی ارتباط اختلالات روان‌پزشکی عمده مانند افسردگی، بیماری دوقطبی و اسکیزوفرنی با HSP انجام شده است (۹-۶). پروتئین‌های شوک حرارتی، خانواده‌ی بزرگی از پروتئین‌های سلولی هستند که در بسیاری از ارگان‌های زنده وجود دارند. مطالعات زیادی در مورد نقش HSP در سبب‌شناسی و آسیب‌شناسی بیماری‌های مختلف انجام شده است. از این میان می‌توان به نقش آن در بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های متابولیک و رابطه‌ی آن با سایر پروتئین‌های التهابی نام برد (۲۰-۱۸). بیماری‌های مغز و اعصاب نیز از این قاعده مستثنی نبوده و مطالعاتی نیز در این زمینه انجام شده است (۱۱، ۱۰). نشان داده شده

### نتایج

قدیمی‌ترین مطالعه در پژوهش حاضر مربوط به سال ۲۰۰۱ و جدیدترین آن‌ها در سال ۲۰۱۴ انجام شده بود. ۳ مورد (۵۰٪) از مطالعات روی رت<sup>۱</sup> و ۳ مورد (۵۰٪) روی موش انجام گرفته بود. در جدول ۱ اطلاعات کلی مطالعات ذکر شده خلاصه شده است.

جدول ۱- اطلاعات کلی مطالعات ذکر شده

شماره منبع	سال مطالعه	جمعیت مورد مطالعه	روش کار	نتیجه‌گیری
۱۱	۲۰۱۴	موش	ترک مورفین	HSP27 افزایش بیان
۹	۲۰۱۲	موش	ترک مورفین	HSP27 افزایش بیان
۱۲	۲۰۱۲	موش	ترک مورفین	HSP27 افزایش بیان
۱۳	۲۰۱۱	رت	ترک مورفین و تجویز نالوکسان	HSP27 افزایش بیان
۱۴	۲۰۱۱	رت	ترک ۳ و ۴ متیلن دی‌اکسی‌آمفتامین	HSP27 افزایش بیان
۱۵	۲۰۰۱	رت	قطع حاد فنوباریتال	HSP27 افزایش بیان

در مطالعه‌ای که دیویس و بویر<sup>۲</sup> با تزریق آمفتامین بر روی ۱۵ موش انجام دادند سطح انواع m-RNAHSP مورد مطالعه قرار گرفته که در

<sup>۱</sup>Rat

<sup>۲</sup>Bowyer and Davies

مشخص گردیده که سطح HSP70 به فاصله‌ی ۱۶ ساعت از تزریق آمفتامین و هیپرترمی ناشی از آن به میزان ۲ برابر افزایش نشان می‌دهد (۱۰) و HSP27 در ناحیه‌ی کورتیکال مغز در پاسخ به استرس (مثلاً تشنج) ساخته می‌شود (۲۰). در پژوهشی در اسپانیا نشان داده شد که HSP سیتواسکلت استروگلیال را تثبیت نموده و در پاسخ به استرس اکسیداتیو نقش موثری ایفا می‌نماید (۲۲). در برخی مقالات دیگر به نقش این پروتئین در بازسازی بافت مغزی پس از آسیب ایسکمیک در نوزادان پرداخته‌اند (۱۴). برخی مطالعات نشان داده‌اند که تجویز HSP فسفریله نوترکیب می‌تواند در پیشگیری از عوارض در سکنه‌های ایسکمیک مغزی موثر باشد (۲۱). با توجه به این مطالعات ضرورت انجام مطالعات بیشتر جهت شناسایی نقش این پروتئین و مطالعات انسانی در زمینه‌ی ارتباط سوءمصرف مواد و بیان HSP27 مشهود است و یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های این مطالعه، عدم وجود مطالعات انسانی در این زمینه بود.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نقش پروتئین‌های شوک حرارتی در اختلالات روان‌پزشکی، هنوز نقش دقیق آن‌ها و گونه‌ای از آن با وزن مولکولی کم (HSP27) که به نظر می‌رسد در شرایط استرس‌زا ساخته می‌شود و این که نقش محافظت‌کنندگی دارد، مشخص نشده است لذا شناسایی دقیق عملکرد این پروتئین می‌تواند در درمان اختلالات ناشی از سوءمصرف مواد و پیشگیری از عوارض آن موثر باشد. هم‌چنین مطالعه‌ی انسانی دقیقی در این زمینه لازم است.

است که HSP27 و سایر انواع HSP با وزن مولکولی پایین در نقل و انتقالات درون سلولی نقش دارند و در جریان استرس اکسیداتیو از رهایش سیتوکروم از میتوکندری جلوگیری نموده، فعالیت caspase ۳ و ۹ را سرکوب کرده و مانع آسیب سلولی می‌شوند (۱۵). HSP27 دارای سه قسمت فسفریلاسیون عمده می‌باشد (Ser15, Ser78, Ser82) و پژوهش‌های متعدد نشان داد که HSP27 فسفریله دارای فعالیت محافظت سلولی در برابر بسیاری از آسیب‌شناسی‌ها است (۱۶). در مطالعه‌ی نشان داده شد که HSP27 در ناحیه‌ی کورتیکال مغز در پاسخ به استرس (مثلاً تشنج) ساخته می‌شود (۱۷). در مطالعه‌ای که اخیراً در کره انجام شده مشخص گردیده که HSP با بروز سایکوز و نیز پاسخ به درمان در بیماران دچار اسکیزوفرنی ارتباط دارد. در این مطالعه ۲۸۸ بیمار اسکیزوفرن با ۲۸۱ فرد سالم مقایسه شدند و نشان داده شد که وجود HSP70 در بیماران اسکیزوفرن با پیش‌آگهی بدتری همراهی دارد (۱۸). یک مطالعه‌ی دیگر در آلمان نشان داد که در طی درمان نورولپتیک میزان اتوآنتی‌بادی‌ها علیه پروتئین شوک حرارتی افزایش می‌یابد و میزان این افزایش در HSP60 می‌تواند در پاسخ به درمان بیماران اسکیزوفرن نقش مهمی داشته باشد (۱۹). در برخی مطالعات نشان داده شده است که HSP27 و سایر انواع HSP با وزن مولکولی پایین در نقل و انتقالات درون سلولی نقش دارند و در جریان استرس اکسیداتیو از رهایش سیتوکروم از میتوکندری جلوگیری نموده، فعالیت caspase ۳ و ۹ را ساپرس کرده و مانع آسیب سلولی می‌شوند (۲۳-۲۱). هم‌چنین پژوهش‌های متعدد نشان داد که HSP27 فسفریله دارای فعالیت محافظ سلولی در برابر بسیاری از آسیب‌شناسی‌ها است (۱۵).

### References

- Haaland I, Opsahl JA, Berven FS, Reikvam H, Fredly HK, Haugse R. Molecular mechanisms of nutlin-3 involve acetylation of p53, histones and heat shock proteins in acute myeloid leukemia. *Mol Cancer* 2014; 13: 116.
- Bramness JG, Gundersen ØH, Guterstam J, Rognli EB, Konstenius M, Løberg EM, et al. Amphetamine-induced psychosis--a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry* 2012; 12: 221.
- Greloiti DJ, Kanayama G, Pope HG Jr. Remission of persistent methamphetamine-induced psychosis after electroconvulsive therapy: presentation of a case and review of the literature. *Am J Psychiatry* 2010; 167(1): 17-23.
- Wisdom JP, Manuel JI, Drake RE. Substance use disorder among people with first-episode psychosis: a systematic review of course and treatment. *Psychiatr Serv* 2011; 62(9): 1007-12.
- Ago Y, Nakamura S, Baba A, Matsuda T. Neuropsychotoxicity of abused drugs: Effects of serotonin receptor ligands on methamphetamine- and cocaine-induced behavioral sensitization in mice. *J Pharmacol Sci* 2008; 106(1): 15-21.
- Kim JJ, Lee SJ, Toh KY, Lee CU, Lee C, Paik IH. Identification of antibodies to heat shock proteins 90 kDa and 70 kDa in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52(1-2): 127-35.
- Schwarz MJ, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Muller N. Antibodies to heat shock proteins in schizophrenic patients: implications for the mechanism of the disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156(7): 1103-4.
- Wang XF, Wang D, Zhu W, Delrahim KK, Dolnak D, Rapaport MH. Studies characterizing 60 kDa autoantibodies in subjects with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53(5): 361-75.
- Drastichova Z, Skrabalova J, Jedelsky P, Neckar J, Kolar F, Novotny J. Global changes in the rat heart proteome induced by prolonged morphine treatment and withdrawal. *PLoS One* 2012; 7(10): e47167.

10. Bowyer JF, Davies DL. Changes in mRNA Levels for Heat-Shock/Stress Proteins (Hsp) and a Secretory Vesicle Associated Cysteine-String Protein (Csp1) after Amphetamine (AMPH) Exposure. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 890: 314-29.
11. Martínez-Laorden E, Hurlé MA, Milanés MV, Laorden ML, Almela P. Morphine withdrawal activates hypothalamic-pituitary-adrenal axis and heat shock protein 27 in the left ventricle: the role of extracellular signal-regulated kinase. *J PharmacolExpTher* 2012; 342(3): 665-75.
12. Martínez-Laorden E1, Hurlé MA, Milanés MV, Laorden ML, Almela P. Morphine withdrawal activates hypothalamic-pituitary-adrenal axis and heat shock protein 27 in the left ventricle: The role of extracellular signal-regulated kinase. *J Pharmacol Exp Ther* 2012 Sep; 342(3): 665-75.
13. Almela P, Martínez-Laorden E, Atucha NM, Milanés MV, Laorden ML. Naloxone-precipitated morphine withdrawal evokes phosphorylation of heat shock protein 27 in rat heart through extracellular signal-regulated kinase. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 51(1): 129-39.
14. Ruscher K, Fernandes E, Capela JP, Bastos Mde L, Wieloch T, Dirnagl U. Effect of 3,4-methylenedioxamphetamine on dendritic spine dynamics in rat neocortical neurons--involvement of heat shock protein 27. *Brain Res* 2011; 1370: 43-52.
15. Tanaka S1, Okuno Y, Numazawa S, Yamamoto T, Shioda S, Yoshida T. Brain responses to acute withdrawal in phenobarbital-dependent rats. *Eur J Pharmacol* 2001; 421(2): 101-8.
16. King M, Nafar F, Clarke J, Mearow K. The small heat shock protein Hsp27 protects cortical neurons against the toxic effects of beta-amyloid peptide. *J Neurosci Res* 2009; 87(14): 3161-75.
17. Moreno-Ramírez D, Arias-Santiago S, Nagore E, Gilaberte Y. CONSORT, STROBE, and STARD. Tools to improve the reporting of research. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106(2): 79-81.
18. Hsieh JH, Stein DJ, Howells FM. The neurobiology of methamphetamine induced psychosis. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 537.
19. Basu N, Todgham AE, Ackerman PA, Bibeau MR, Nakano K, Schulte PM. Heat shock protein genes and their functional significance in fish. *Gene* 2002; 295(2): 173-83.
20. Bidmon HJ, Görg B, Palomero-Gallagher N, Behne F, Lahl R, Pannek HW. Heat shock protein-27 is upregulated in the temporal cortex of patients with epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(12):1549-59.
21. Kim JJ, Lee SJ, Toh KY, Lee CU, Lee C, Paik IH. Identification of antibodies to heat shock proteins 90 kDa and 70 kDa in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52(1-2): 127-35.
22. Heirbaut M, Beelen S, Strelkov SV, Weeks SD. Dissecting the functional role of the N-terminal domain of the human small heat shock protein HSPB6. *PLoS One* 2014; 9(8): e105892.
23. Ebrahimi M, Kazemi-Bajestani SM, Ghayour-Mobarhan M, Moohebati M, Paydar R, zimi-Nezhad M, et al. Metabolic syndrome may not be a good predictor of coronary artery disease in the Iranian population: population-specific definitions are required. *Scientific World J* 2009; 9: 86-96.