

ההשפעות הנוירו-הגנתיות של רסברטרול בפגיעות נוירולוגיות במערכת העצבים המרכזית

מאמר סקירה

אוקטובר 2016

ההשפעות הנוירו-הגנתיות של רסברטרול בפגיעות נוירולוגיות במערכת העצבים המרכזית

תקציר

רסברטרול, חומר המיוצר בצורה טבעית בהרבה סוגים של צמחים יש לו הרבה השפעות מטיבות בהרבה מחלות. בעיקר ההשפעה של רסברטרול נבדקה במחלות נוירודגנטיביות ופגיעות נוירוניות שונות במערכת העצבים המרכזית. רסברטרול מסוגל להשפיע על הרבה מסלולים תוך תאיים כולל מצב של עקה כימצונית, תהליכים דלקתיים ואפופטוטים. בהרבה ניסויים *in vivo* ו-*in vitro* במודלים שונים של פגיעות נוירולוגיות, נראה שרסברטרול יש לו השפעה נוירו-הגנתית מפני אפופטוזיס של נוירונים ובזה מפחית בצורה ניכרת את הפגיעה הנוירולוגית. רסברטרול גורם להפעלת מסלולים המפרקים רדיקלים חופשיים, מסלולים אנטי-אפופטוטים בפגיעה מוחית או פגיעה SCI, ומסלולים פרו-אפופטוטים ועצירת מחזור התא במחלות סרטניות. במחלות נוירודגנטיביות רסברטרול מסוגל להפעיל מנגנון האוטופאגיה שהוא מסלול אנטי-אפופטוטי, וגם שומר על פעילות תקינה של המיטוכונדריה שהפעילות שלה נפגעה בהרבה מחלות עצביות. מאמר זה מתרכז בהשפעות של רסברטרול במחלות ופגיעות ב-CNS ובמסלולים המולקולארים המופעלים על ידי רסברטרול בחיות ושוורות תאים למודלים שונים.

תוכן עניינים

1.	הקדמה	2
2.	האפקט של רסברטרול אחרי פגיעה במערכת העצבים המרכזית	5
2.1.	הפתופיסיולוגיה של פגיעה במערכת העצבים המרכזית	5
2.2.	השפעות נוגדות-כימצון של רסברטרול	6
2.3.	השפעות אנטי-אפופטוטיות של רסברטרול	7
2.4.	השפעות אנטי-דלקתיות של רסברטרול	8
3.	השפעת רסברטרול על מסלול mTOR במחלת האפילפסיה	11
4.	ההשפעות הנוירו-הגנתיות של רסברטרול במחלות נוירודגנטיביות	12
4.1.	התפקיד האנטי-אפופטוטי של רסברטרול במחלת פרקינסון	12
4.2.	התפקיד של רסברטרול במחלות פריונים	14
4.3.	האפקט-הנוירוהגנטי של רסברטרול במחלת טרשת נפוצה	15
4.4.	האפקט הנוירו-הגנטי של רסברטרול במחלת האלצהיימר	16
5.	ההשפעה האנטי-סרטנית של רסברטרול במחלת גליובלסטומה	18
6.	דיון	20
7.	ביבליוגרפיה	21

1. הקדמה

רסברטרול הוא פוליפינול ופיטו אלקסין המיוצר בצורה טבעית בחלק מהצמחים האכילים כולל: בקליפת ענבים, תותי עץ, וסוגים מסוימים של אגוזים ועוד, הוא מיוצר כחומר הגנה כאשר הצמח נמצא בסכנה כמו התקפה בקטריאלית, פטרייתית, והתקפה על ידי חרקים. רסברטרול גם נמצא ביין אדום ולכן יש השפעה חיובית של שתיית יין אדום על המסת רובד טרשתי במחלת טרשת עורקים בגלל התפקיד של רסברטרול כנוגד חימצון. הרבה מחקרים *in vivo* ו-*in vitro* הראו את היעילות של רסברטרול במגוון מחלות כגון פגיעה מוחית, מחלות נוירודגנטיביות (כולל אלצהיימר, פרקינסון, טרשת נפוצה ומחלות פריונים) ובמחלות סרטניות שונות. האפקט החיובי של רסברטרול נובעות מהפעילות שלו כנוגד חימצון, אנטי-דלקתי ואנטי-סרטני. הרבה מחקרים חדשניים היום מעידים על ההשלכות החיוביות של רסברטרול במערכת העצבים המרכזית central nervous system (CNS) במצבים פתולוגיים שונים.

לרסברטרול יש השפעות הגנתיות על מערכת העצבים המרכזית במוח אחרי פגיעה מוחית כולל שבץ, פגיעה מוחית טראומטית traumatic brain injury (TBI), דימום סאב-ארכנואידלי (SAH) subarachnoid hemorrhage, ופגיעה בחוט השדרה spinal cord injury (SCI). אחרי פגיעה מוחית מתרחשים הרבה תהליכים אפופטוטים, רסברטרול גורם להאטה או מניעת התהליכים הפתולוגיים המתרחשים בעת פגיעה במערכת העצבים המרכזית ומספק הגנה לנוירונים מפני אפופטוזיס. הפעילות ההגנתית על מערכת העצבים המרכזית שרסברטרול מספק היא בגלל הפעילות שלו כנוגדן חימצון, ואנטי-דלקתי (1,2). הפעילות של רסברטרול מבוטאת דרך הפעלת מסלולים שונים בפגיעות נוירולוגיות שונות. המנגנון המולקולרי הנוירו-הגנטי של רסברטרול עדיין אינו ברור אבל אחד החלבונים המרכזיים המשופעלים על ידי רסברטרול זה החלבון Sirtuin 1 (SIRT1), חלבון זה הוא דה-אצטילאז שפועל על פקטורי שעתוק כגון FOXO, p53, PGC-1 α ו-NF κ B (איור 1). הפעלה של SIRT1 על ידי רסברטרול משפיעה על פעילות הרבה חלבונים אחרים במורד הזרם המשתתפים בתהליכים שונים (3). בנוסף, רסברטרול גורם לעליה בביטוי ובפעילות של חלבונים נוגדי חימצון אחרי אירוע מוחי כולל החלבונים Nrf2 ו-PGC-1 α ובזה עוזר בפירוק רדיקלים חופשיים (1,4). רסברטרול גורם לירידה בפעילות של פקטור השעתוק NF κ B ובזה מפחית את עוצמת התהליך הדלקתי אחרי פגיעה ב-CNS, הפעלת מנגנונים אנטי-דלקתיים, תורמים בצורה חלקית, לאפקט הנוירו-הגנטי של רסברטרול (5). רסברטרול מסוגל להפעיל מנגנונים אפופטוטים ולעכב מנגנונים אנטי-אפופטוטים ובזה מפחית מוות נוירונים אחרי פגיעה ב-CNS. חלק מהחלבונים המושפעים מרסברטרול זה החלבון PI3K שהוא חלק ממסלול אנטי-אפופטוטי, החלבון הפרו-אפופטוטי Bax, AMPK ועוד. האפקט הנוירו-הגנטי של רסברטרול אחרי פגיעה ב-CNS נובע משילוב של מסלולים אלה (1,4).