

نانوذره فولرن به عنوان یک عامل درمانی برای محافظت از واحد عصبی-عروقی در آسیب‌های ایسکمی-خونسازی مجدد مغزی

محمدتقی محمدی^۱ (Ph.D)*، مهسا صرامی فروشانی^۱ (Ph.D)، زینب السادات سبحانی^۱ (M.Sc)، مسیحا آریافر^۱ (M.Sc)، شمس‌داریابی^۱ (Ph.D)، جواد رسولی ونی^۱ (M.Sc)

۱- گروه فیزیولوژی و فیزیکی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

محمدتقی محمدی: mohammadi.mohammad@yaho.com

چکیده

هدف: فولرن (C_{60})، سومین آلوتروپ کروی اتم کربن، رادیکال‌های آزاد محیط‌های زیستی را به‌طور موثرتری نسبت به آنتی‌اکسیدان‌های سلولی حذف می‌نماید. به همین علت ما مطالعه‌ای را برای تعیین اثر محافظت‌کنندگی فولرن پلی‌هیدروکسیپله $C_{60}(OH)_{18-22}$ یا فولرنول در برابر آسیب‌های مغزی ایسکمی-خونسازی مجدد (IR) در مدل تجربی سکته مغزی ایسکمی طراحی کردیم.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی در گروه‌های شاهد، ایسکمی کنترل، ایسکمی پیش‌درمان و ایسکمی پس‌درمان قرار گرفتند. آسیب IR با انسداد شریان میانی مغزی (MCA) به مدت ۹۰ دقیقه وارد شده و سپس خون‌رسانی مجدد به مدت ۲۴ ساعت انجام گردید. موش‌های گروه پیش‌درمان و پس‌درمان به ترتیب، ۳۰ دقیقه قبل از القای IR و بلافاصله پس از انسداد MCA با فولرنول به میزان ۵ mg/kg به‌صورت داخل‌صفافی تیمار شدند. پس از پایان خون‌رسانی مجدد، ضایعه و اِدم مغزی، نفوذپذیری سد خونی-مغزی (BBB) و سطوح بیان MMP-9، IL-6، γ -گلوتامیل ترانس‌پپتیداز (GGT)، P53 و آکواپورین-۱ به همراه شاخص‌های استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: یافته‌های ما بیانگر این است که فولرنول انفارکت ناشی را از ایسکمی در مغز موش کاهش داده است. این نانوذره همچنین از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، آسیب‌های اکسیداتیو مغز را کاهش داده و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی مغز ایسکمی یافته را تقویت کرد. فولرنول بیان GGT و P53 و همچنین aquaporin-1 در نواحی ایسکمی شده را کاهش داد. استفاده از فولرنول در طول IR توانست اِدم مغزی ناشی از ایسکمی را کاهش و از تمامیت BBB در برابر آسیب‌های IR، از طریق مهار بیان MMP-9 و IL-6 محافظت نماید.

نتیجه‌گیری: فولرنول قادر است از طریق محافظت از عروق ریز مغز و حفظ تمامیت BBB، ضایعه و ادم مغزی و همچنین تخریب BBB را در هنگام آسیب‌های IR کاهش دهد. با توجه به نتایج به دست آمده، استفاده درمانی این نانوذره برای کاهش آسیب‌های IR پس از وقوع سکته مغزی ایسکمی پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سکته مغزی ایسکمی، سد خونی-مغزی، التهاب، استرس اکسیداتیو، فولرنول



Fullerene nanoparticle as a therapeutic agent for protection of neurovascular unit in cerebral ischemia-reperfusion injuries

Mohammad Taghi Mohammadi (Ph.D.)^{1*}, Mahsa Sarami Foroshani (Ph.D.)¹, Zeinab Sadat Sobhani (M.Sc)¹, Masiha Aryafar (M.Sc)¹, Shamsi Darabi (Ph.D)², Javad Rasoli Vani (M.Sc)¹

1- Department of Physiology and Medical Physics, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

Mohammad Taghi Mohammadi: mohammadi.mohammadt@yahoo.com

Introduction: Fullerene (C60), the third spherical allotrope of carbon, can remove various free radicals in the biological milieus more efficiently than cellular antioxidants. We conducted a study to determine the effectiveness of polyhydroxylated fullerenes (C60 (OH) 18-22), also known as fullerenol, in protecting the brain from injury caused by cerebral ischemia-reperfusion (IR) during an experimental model of ischemic stroke.

Methods and Materials: We randomly assigned Male Wistar rats into sham, control ischemic, pre-treated ischemic, and post-treated ischemic groups. Cerebral IR injury was induced by occlusion of the middle cerebral artery (MCA) for 90 minutes followed by 24-hour reperfusion. Rats were administered fullerenol 5mg/kg, intraperitoneally, 30min before induction of IR in the pre-treated ischemic group and immediately after termination of MCA occlusion in the post-treated ischemic group. Brain infarction and edema, blood-brain-barrier (BBB) permeability, and mRNA expression levels of MMP-9, IL-6, γ -glutamyl transpeptidase (GGT), P53, and aquaporin-1 as well as oxidative stress markers were determined after the termination of reperfusion phase.

Results: Based on our research, it was discovered that fullerenol reduced brain infarction caused by ischemia in rats. Additionally, it reduced the amount of oxidative damage to the brain affected by ischemia and boosted the antioxidant system of the affected brain by increasing the activity of antioxidant enzymes. Fullerenol decreased GGT and P53 and aquaporin-1 expression in the ischemic areas in cerebral IR injuries. Using fullerenol nanoparticles during cerebral IR was found to attenuate the ischemia-induced brain edema and also protect the integrity of BBB against brain IR injuries through inhibition of MMP-9 and IL-6 expression.

Conclusions: Fullerenol nanoparticles can decrease brain infarction and edema as well as BBB disruption by protecting brain microvasculature and BBB integrity during IR injuries. Based on our findings, we recommend using this nanoparticle for therapeutic purposes to decrease cerebral IR injuries following an ischemic stroke.

Keywords: Ischemic stroke, Blood-brain barrier, inflammation, oxidative stress, Fullerenol

