

سلول‌های بنیادی مزانشیمی و کاندیشن مدیوم آن‌ها باعث بهبود اضطراب در سپسیس موشی ناشی از بستن و سوراخ کردن سکوم می‌شوند

فرزانه کیانیان^{۱،۲*} (دکتر)، مینا رنجبران^{۱،۲} (دکتر)، مهری کدخدایی^۲ (دکتر)، بهجت سیفی^۲ (دکتر)، قربانگل اصحابی^۲ (دکتر)، فریا آخوندزاده^۲ (دکتر)

۱- مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

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

فرزانه کیانیان: kianian.f1989@gmail.com

چکیده

هدف: آنسفالوپاتی مرتبط با سپسیس (SAE) یک عارضه عصبی شایع سپسیس است که با عوارض و مرگ و میر بالایی همراه است. با توجه به اثرات مفید سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) بر اضطراب، یک تظاهر شدید و اولیه SAE، این مطالعه به منظور ارزیابی این‌که آیا کاندیشن مدیوم مشتق شده از MSCs (CM) ممکن است باعث بهبود اضطراب در سپسیس ناشی از بستن و سوراخ کردن سکوم (CLP) شود، طراحی شد.

مواد و روش‌ها: موش‌ها به‌طور تصادفی به ۴ گروه شم، CLP، MSC و CM تقسیم شدند. همه حیوانات به جز گروه شم، تحت عمل جراحی CLP برای القای سپسیس قرار گرفتند. ۲ ساعت پس از القای سپسیس، موش‌های گروه‌های MSC و CM به ترتیب 1×10^6 MSCs و CM مشتق شده از همان تعداد سلول را دریافت کردند. ۴۸ ساعت پس از درمان، رفتارهای مرتبط با اضطراب مورد ارزیابی قرار گرفت و بافت‌های مغز و هیپوکامپ راست جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: MSCs و CM درصد ورودی‌های بازوی باز و زمان گذراندن در بازوهای باز دستگاه ماز به‌علاوه مرتفع و زمان گذراندن در سمت روشن جعبه روشن-تاریک را افزایش دادند. MSCs و CM محتوای رنگ اوانس‌بلو را کاهش دادند و سطوح IL-6 و TNF- α را در نمونه‌های بافت مغز کاهش دادند. کاهش در بیان گیرنده‌های 5-HT_{2A} و فسفوریلاسیون ERK1/2 و افزایش بیان گیرنده‌های 5-HT_{1A} در نمونه‌های بافت هیپوکامپ در گروه‌های MSC و CM مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: MSCs و CM مشتق شده از MSCs به طور مشابه از طریق کاهش التهاب، اصلاح تغییرات بیان گیرنده‌های 5-HT و مهار مسیر ERK، رفتارهای مرتبط با اضطراب را بهبود بخشیدند. بنابراین، CM مشتق شده از MSCs ممکن است یک درمان امیدوارکننده برای اضطراب همراه در بیماران سپتیک در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: کینازهای خارج سلولی تنظیم شده با سیگنال، التهاب، سپسیس، آنسفالوپاتی مرتبط با سپسیس، سروتونین



Mesenchymal stem cells and their conditioned medium improve comorbid anxiety in rat sepsis caused by cecal ligation and puncture

Farzaneh Kianian^{1,2*} (PhD), Mina Ranjbaran^{1,2} (PhD), Mehri Kakhodaee² (PhD), Behjat Seifi² (PhD), Ghorbangol Ashabi² (PhD), Fariba Akhondzadeh² (PhD)

1- Electrophysiology Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Farzaneh Kianian: kianian.f1989@gmail.com

Introduction: Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a common neurological complication of sepsis associated with high morbidity and mortality. Considering the beneficial effects of mesenchymal stem cells (MSCs) on anxiety, a severe and early manifestation of SAE, this study was designed to assess whether MSCs-derived conditioned medium (CM) might improve anxiety in sepsis induced by cecal ligation and puncture (CLP).

Methods and Materials: Rats were randomly divided into 4 groups: sham, CLP, MSC, and CM. All animals, except in the sham group, underwent CLP surgery to induce sepsis. Two h after the induction of sepsis, the rats in the MSC and CM groups received 1×10^6 MSCs and CM derived from the same number of cells, respectively. Forty-eight hours after the treatments, anxiety-related behaviors were evaluated, and brain and right hippocampal tissues were collected.

Results: MSCs and CM increased the percentages of open arm entries and spending time in the open arms of the elevated plus maze and the spending time in the light side of the light-dark box. MSCs and CM reduced the Evans blue content and decreased the IL-6 and TNF- α levels in the brain tissue samples. The MSC and CM groups observed decreased expression of 5-HT_{2A} receptors and ERK1/2 phosphorylation and increased expression of 5-HT_{1A} receptors in the hippocampal tissue samples.

Conclusions: MSCs and MSCs-derived CM equally improved anxiety-related behaviors by reducing inflammation, modifying 5-HT receptor expression changes, and inhibiting the ERK pathway. Thus, MSC-derived CM may be considered a promising treatment for comorbid anxiety in septic patients.

Keywords: Extracellular signal-regulated kinases, Inflammation, Sepsis, Sepsis-associated encephalopathy, Serotonin

