

آستازانتین با سرکوب مسیر سیگنالینگ HMGB1/TLR4/NF-kB پاسخ التهابی را در موش‌های مبتلا به آسیب نخاعی کاهش می‌دهد

فاطمه عباس زاده (دکتری)^{۱،۲}، معصومه جرجانی (دکتری)^۳، محمدتقی جغتایی (دکتری)^۱، ثریا مهرابی (دکتری)^۱

۱- گروه علوم اعصاب، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات نوروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

فاطمه عباس زاده: f.abbaszadehm@gmail.com

چکیده

هدف: التهاب در آسیب نخاعی با آزادسازی مولکول‌های پیش‌التهابی به ایجاد آبشارهای آسیب ثانویه کمک می‌کند. علاوه بر این، التهاب هم‌چنین می‌تواند آستروسیت‌ها را فعال کند، که منجر به تشدید پاسخ التهابی، از بازسازی سلول‌های عصبی آسیب دیده و تشکیل گلیال اسکار جلوگیری کند. آستازانتین یک کاروتنوئید محلول در چربی با اثرات ضد التهابی و یک کاندید امیدوارکننده برای درمان اختلالات عصبی است. این مطالعه به منظور بررسی مکانیسم زمینه‌ای آستازانتین در کاهش پاسخ‌های التهابی و مهار فعالیت آستروسیت‌ها در یک مدل آسیب نخاعی فشرده‌سازی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر پس از بیهوشی، در ناحیه مهره سینه‌ای ۹-۸ تحت عمل لامینکتومی قرار گرفتند. آسیب نخاعی با اعمال فشار به بافت نخاع با استفاده از گیره آنوریسم القاء شد. ۳۰ دقیقه پس از آسیب، موش‌های گروه کنترل و درمان به ترتیب تزریق داخل نخاعی دی‌متیل سولفوکسید ۵ درصد یا آستازانتین ۰/۲ میلی‌مولار دریافت کردند. اثرات آستازانتین بر عملکرد حرکتی با استفاده از تست راه رفتن شعاعی در طی چهار هفته بررسی شد. تکنیک وسترن‌بلات برای تعیین اثرات آستازانتین بر بیان پروتئین‌های HMGB1، TLR4، NF-kB و GFAP ۱۲ ساعت و ۱، ۳ و ۷ روز بعد از آسیب نخاعی انجام شد.

یافته‌ها: تجویز یک دوز آستازانتین باعث بهبود توانایی گام برداشتن و توانایی حمایت پاها از وزن بدن در مقایسه با هفته اول طی ۲۸ روز پس از آسیب نخاعی شد. نتایج مطالعات مولکولی نشان داد که آستازانتین بیان GFAP و پروتئین‌های مسیر التهابی (HMGB1، TLR4 و NF-kB) را در تمام زمان‌های مورد بررسی کاهش می‌دهد.

نتیجه‌گیری: تجویز آستازانتین پس از آسیب نخاعی باعث بهبود فعالیت حرکتی همراه با کاهش التهاب می‌شود، احتمالاً این اثرات را از طریق مهار مسیر سیگنالینگ HMGB1/TLR4/NF-kB و سرکوب فعال‌سازی آستروسیت اعمال می‌کند.

واژه‌های کلیدی: آسیب نخاعی، آستازانتین، التهاب، آستروسیت



Astaxanthin reduces the inflammation response in rats with spinal cord injury by suppressing the HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway

Fatemeh Abbaszadeh (Ph.D)^{1, 2}, Masoumeh Jorjani (Ph.D)^{2, 3}, Mohammad taghi Joghataei (Ph.D)¹, Soraya Mehrabi (Ph.D)¹

1- Department of Neuroscience, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran

2- Neurobiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Fatemeh Abbaszadeh: f.abbaszadehm@gmail.com

Introduction: The inflammatory process in spinal cord injury contributes to the development of secondary injury cascades by releasing pro-inflammatory molecules. In addition, inflammation can also activate astrocytes, which can exacerbate the inflammatory response and prevent the regeneration of damaged nerve cells by scar formation. Astaxanthin (AST) is a fat-soluble carotenoid with anti-inflammatory effects and a promising candidate for the treatment of neurological disorders. This study was conducted to investigate the underlying mechanism of AST on the reduction of inflammatory responses, and astrocyte activation in a rat compression SCI model.

Methods and Materials: Male rats were anesthetized and subjected to laminectomy in the area of 8-9 thoracic vertebrae. SCI was induced by applying pressure to the spinal cord tissue using an aneurysm clips. 30 minutes after injury, rats in the control and treatment groups received intrathecal injections of 5% dimethyl sulfoxide or 0.2 mM AST respectively. The effects of AST on motor function were evaluated using Beam walking in four weeks. Western blot technique was performed to determine the effects of AST on the expression of high mobility group box 1 (HMGB1), toll-like receptor 4 (TLR4) nuclear factor-kappa B (NF- κ B), and glial fibrillary acidic protein (GFAP) after SCI at 12 hours and 1, 3 and 7 days.

Results: Administering a single dose of AST improved the ability to step and the ability to support body weight compared to the first week during 28 days after SCI. The results of molecular studies showed that AST decreased the expression of GFAP, and inflammatory pathway proteins (HMGB1, TLR4, and NF- κ B) at all-time points.

Conclusion: Post-SCI administration of AST improves motor activity along with a reduction in inflammation, probably through inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway and suppressing astrocyte activation.

Keywords: Spinal cord injury, Astaxanthin, Inflammation, Astrocyte

