

تزریق درون بطنی Pam3cys در مدل موش آسیب مغزی تروماتیک، ماکروفاژ/میکروگلیا را به سمت حالت ضد التهابی تغییر می دهد

هانیه جاوید^{۱،۲}، بهار خشکرو دیان^۱، حمید غلامی پور بدیع^۱، محمد سیاح^۱

۱- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۲- گروه علوم اعصاب و اعتیاد، دانشکده فناوری های پیشرفته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

هانیه جاوید: hjaavid30@gmail.com

چکیده

هدف: آسیب مغزی تروماتیک (TBI) یک آسیب به سر است که در اثر ضربه یا تکان شدید ایجاد می شود و یکی از علل اصلی مرگ و میر و ناتوانی در سراسر جهان می باشد. TBI در درازمدت ممکن است منجر به عوارضی مانند سمیت تحریکی، آپوپتوز، رویدادهای التهابی و تشنج شود. هر مداخله درمانی برای تعدیل التهاب عصبی به سمت فعال شدن میکروگلیای ضد التهابی (نوع M2) می تواند به عنوان یک استراتژی سودمند برای جلوگیری از عواقب طولانی مدت آسیب مغزی، به کار رود، هرچند در حال حاضر هیچ مداخله درمانی وجود ندارد که با موفقیت به بالین راه پیدا کرده باشد. تری پالمیتویل-S-گلیسرل سیستئین (Pam3Cys) آگونیست گیرنده Toll like receptor و یک ادجوانت ایمن و مؤثر برای واکسن های پیش گیری کننده انسانی است اما نقش آن در آسیب مغزی هنوز بررسی نشده است. مطالعات قبلی نشان داده اند که Pam3cys منجر به آزادسازی سایتوکین هایی مانند $TNF-\alpha$ ، IL-12 و IL-10 می شود. در مطالعه حاضر، اثر تزریق Pam3cys ۳۰ دقیقه پس از القای TBI را بر تغییر حالت های میکروگلیایی در موش های نر بزرگ آزمایشگاهی بررسی کردیم.

مواد و روش ها: TBI توسط دستگاه کنترل شده قشری روی قشر گیجگاهی جانبی موش ها اعمال شد. Pam3cys به صورت داخل بطنی، ۳۰ دقیقه پس از القای TBI تزریق شد. فعال سازی/پلاریزاسیون ماکروفاژ/میکروگلیا در ناحیه آسیب دیده با رنگ آمیزی ایمنوسیتوشیمی با آنتی بادی های Iba1/iNOS، Iba1/Arg1 ارزیابی شد.

یافته ها: تعداد سلول های Iba1 مثبت (مارکر اختصاصی میکروگلیا/ماکروفاژ) و Arg1 (مارکر میکروگلیا/ماکروفاژ M2) پس از تزریق Pam3cys پس از TBI، در ناحیه آسیب دیده به طور قابل توجهی افزایش یافت، در حالی که تعداد سلول های iNOS مثبت (مارکر میکروگلیا/ماکروفاژ M1) کاهش یافت.

نتیجه گیری: Pam3cys باعث افزایش فعال سازی میکروگلیای M2 شد. بنابراین، Pam3cys به دلیل ایمنی بالینی و توانایی آن در افزایش میکروگلیا نوع ضد التهابی، ممکن است هدف دارویی در مداخلات درمانی آینده برای جلوگیری از عوارض عصبی پس از تروما به کار رود.

واژه های کلیدی: آسیب مغزی تروماتیک، التهاب، میکروگلیای ضد التهابی، Pam3cys



Pam3cys modulates macrophage/microglia towards the anti inflammatory state in the rat model of traumatic brain injury

Hanieh Javid^{1,2}, Bahar Khoshkroodian¹, Hamid Gholami Pourbadie¹, Mohammad Sayyah¹

1- Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

2- Department of Neuroscience and Addiction, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Hanieh Javid: hjavid30@gmail.com

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is an injury to the head caused by a violent blow or jolt and is a major cause of death and disability worldwide. TBI in the long term may lead to complications, such as excitotoxicity, apoptosis, inflammatory events, and seizures. Any therapeutic intervention to modulate neuroinflammation towards anti-inflammatory microglia activation (M2 state) following TBI may serve as a beneficial strategy to prevent long-term consequences. To our knowledge, there are currently no therapeutic interventions that have been successfully translated into clinical practice. The toll-like receptor agonist tri-palmitoyl-S-glycerol-cysteine (Pam3Cys) is a safe and effective adjuvant for prophylactic human vaccines. Previous studies have indicated that Pam3cys leads to the release of cytokines, such as TNF- α , IL-12, and IL-10. In the current study, we examined the effect of Pam3cys administration 30 min after TBI on microglial reprogramming in rats.

Methods and Materials: TBI was exerted on the temporal-parietal cortex of rats by the Controlled Cortical Impact device. Pam3cys was injected i.c.v, 30 min after TBI induction. Macrophage/microglia activation/polarization at the contused area was assessed by double immunostaining with Iba1/Arg1 and Iba1/iNOS antibodies.

Results: The number of Iba1 (microglia/macrophage-specific marker) and Arg-1 (microglia/macrophage M2 marker)-positive cells considerably increased, whereas the number of iNOS-positive cells (microglia/macrophage M1 marker) decreased in TBI region after post-TBI administration of Pam3cys.

Conclusion: Pam3cys postconditioning enhanced M2 microglial activation. Therefore, Pam3cys may serve as a promising target for future therapeutic interventions to prevent neurologic complications following TBI owing to its clinical safety and ability to upregulate the anti-inflammatory microglia state.

Keywords: Controlled cortical impact, Inflammation, Microglia reprogramming, Pam3cys, Traumatic brain injury

