

آسیب طناب نخاعی و پاتولوژی پروتئین تأؤ در سیستم اعصاب مرکزی

الناز نجیری^{۱*} (دکتری تخصصی)، پرویز شهابی^۲ (دکتری تخصصی)

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- مرکز تحقیقات کاربردی داروبی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

الناز نجیری: elnaz.nakhjiri@yahoo.com

چکیده

هدف: آسیب طناب نخاعی (SCI) می‌تواند منجر به نقص عملکردی و شناختی شود. ثابت شده است که نورودز نراسیون به دنبال SCI تدریجاً به سایر نواحی نخاع گسترش می‌یابد. تأؤ یک پروتئین متصل به میکروتوبول است که عمدتاً در نورون‌ها بیان شده و پاتولوژی‌های آن منجر به مرگ سلول‌های عصبی می‌شود. ایمونوتراپی تأؤ با آنتی‌بادی اختصاصی می‌تواند پاتولوژی تأؤ را مهار کرده و عوارض ناشی از آن را کاهش دهد. بنابراین در این مطالعه، اثرات ایمونوتراپی به دنبال SCI شدید بر پاتولوژی تأؤ، عملکرد حرکتی، حافظه فضایی و رفتارهای اضطرابی در موش سوری بررسی شد.

مواد و روش‌ها: ۵۴ سر موش نر بالغ به شش گروه ۹ تایی تقسیم شدند: شم (لامینکتومی بدون آسیب نخاعی)، sSCI (48h)، sSCI (1M)، sSCI (2W)، (آسیب نخاعی شدید ناحیه T8 که ۴۸ ساعت، دو هفته و یک ماه پس از SCI نمونه‌گیری شد)، sSCI (2M)+cis mAb (آسیب نخاعی شدید T8 و دریافت IgG به مدت دو ماه)، و دریافت (2M)+IgG دریافت cis mAb به مدت دو ماه). به دنبال تیمار، میزان P-tau cis، پاتولوژی‌های ساختاری میکروتوبول‌ها و میتوکندری در بافت مغز و نخاع، و تغییرات رفتاری بررسی شد.

یافته‌ها: آنالیزهای ایمونوفلورسانس و ایمونوبلاتینگ افزایش معنی‌دار در پاتولوژی تأؤ در نخاع و مغز را تأیید کردند. در نمونه‌های مغز مطالعه شده با میکروسکوپ الکترونی، تخریب ساختار میتوکندری‌ها و میکروتوبول‌ها مشاهده گردید. SCI منجر به اختلالات حرکتی، اختلال حافظه و رفتارهای ریسک‌پذیری غیرطبیعی شد. حذف cis P-tau پاتولوژیک با تجویز سیستمیک آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مناسب، پیامدهای پاتولوژیک و عملکردی مربوط به SCI را بازیابی کرد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان داد که SCI منجر به پاتولوژی تأؤ و گسترش آن به مناطق مغزی شد، که منعکس‌کننده اختلال عملکرد مغز است. به علاوه، ایمونوتراپی تأؤ با cis mAb موجب سرکوب پیامدهای پاتولوژیک ناشی از SCI در مدل‌های موش شد، که پیامدهای بالینی مهمی در بیماران SCI خواهد داشت.

واژه‌های کلیدی: آسیب طناب نخاعی، Cis P-tau، آسیب ترومایی مغز، آنتی‌بادی مونوکلونال، اختلال شناختی



Spinal Cord Injury and Tau Pathology in the Central Nervous System

Elnaz Nakjiri^{1*} (Ph.D), Parviz Shahabi² (Ph.D)

1- Neurosciences Research Center (NSRC), Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Elnaz Nakjiri: elnaz.nakjiri@yahoo.com

Introduction: Spinal cord injury (SCI) can lead to neurological impairment with significant functional and cognitive deficits. It is well established that SCI results in neurodegeneration that gradually spreads to other cord areas. Tau is a microtubule-associated protein abundant in neurons and whose abnormalities result in neuronal cell death. Tau immunotherapy with specific antibodies can inhibit tau pathology and reduces its complications. Therefore, in this study, the effects of immunotherapy following severe SCI on tau pathology, locomotor function, spatial memory, and anxiety behaviors in mouse models were investigated.

Methods and Materials: A total of 54 adult male mice were assigned to six groups (n=9): Sham (laminectomy without injury), sSCI (48h), sSCI (2W), sSCI (1M) (severe compression injury at the T8 segment of the spinal cord and sacrificed 48 h, two weeks, and one month after the SCI), sSCI (2M)+IgG (severe compression injury at T8 and received IgG for two months), and sSCI (2M)+cis mAb (severe compression injury at T8 and received cis P-tau monoclonal antibody for two months). Following treatment, the amount of cis P-tau, structural pathologies of axonal microtubules and mitochondria in the brain and spinal cord tissues, and behavioral changes were assessed.

Results: Immunostaining and immunoblotting confirmed a progressive increase in tau pathology in the spinal cord and brain areas. Moreover, we used electron microscopy to examine brain samples and observed disrupted mitochondria and microtubule structures following SCI. SCI resulted in motor dysfunction, memory impairment, and abnormal risk-taking behavior. Notably, eliminating pathogenic cis P-tau via systemic administration of appropriate monoclonal antibodies restored SCI's pathological and functional consequences.

Conclusion: Our findings suggest that SCI causes severe tauopathy that spreads to brain areas, indicating brain dysfunction. Additionally, tau immunotherapy with an anti-cis P-tau antibody could suppress pathogenic outcomes in SCI mouse models, with significant clinical implications for SCI patients.

Keywords: Spinal cord injury, Cis P-tau, Traumatic brain injury, Monoclonal antibody, Cognitive decline

