

آسیب طناب نخاعی و پاتولوژی پروتئین تائو در سیستم اعصاب مرکزی

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

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

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

الناز نخجیری: elnaz.nakhjiri@yahoo.com

چکیده

هدف: آسیب طناب نخاعی (SCI) می تواند منجر به نقص عملکردی و شناختی شود. ثابت شده است که نورودژنراسیون به دنبال SCI تدریجاً به سایر نواحی نخاع گسترش می یابد. تائو یک پروتئین متصل به میکروتوبول است که عمدتاً در نورون ها بیان شده و پاتولوژی های آن منجر به مرگ سلول های عصبی می شود. ایمونوتراپی تائو با آنتی بادی اختصاصی می تواند پاتولوژی تائو را مهار کرده و عوارض ناشی از آن را کاهش دهد. بنابراین در این مطالعه، اثرات ایمونوتراپی به دنبال SCI شدید بر پاتولوژی تائو، عملکرد حرکتی، حافظه فضایی و رفتارهای اضطرابی در موش سوری بررسی شد.

مواد و روش ها: 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 نمونه گیری شد)، sSCI (2M)+IgG (آسیب نخاعی شدید T8 و دریافت IgG به مدت دو ماه)، و sSCI (2M)+cis mAb (آسیب نخاعی شدید T8 و دریافت cis mAb به مدت دو ماه). به دنبال تیمار، میزان cis P-tau، پاتولوژی های ساختاری میکروتوبول ها و میتوکندری در بافت مغز و نخاع، و تغییرات رفتاری بررسی شد.

یافته ها: آنالیزهای ایمونوفلورسانس و ایمونوبلاتینگ افزایش معنی دار در پاتولوژی تائو در نخاع و مغز را تأیید کردند. در نمونه های مغز مطالعه شده با میکروسکوپ الکترونی، تخریب ساختار میتوکندری ها و میکروتوبول ها مشاهده گردید. SCI منجر به اختلالات حرکتی، اختلال حافظه و رفتارهای ریسک پذیری غیرطبیعی شد. حذف cis P-tau پاتوژنیک با تجویز سیستمیک آنتی بادی های مونوکلونال مناسب، پیامدهای پاتولوژیک و عملکردی مربوط به SCI را بازبانی کرد.

نتیجه گیری: یافته های ما نشان داد که SCI منجر به پاتولوژی تائو و گسترش آن به مناطق مغزی شد، که منعکس کننده اختلال عملکرد مغز است. به علاوه، ایمونوتراپی تائو با cis mAb موجب سرکوب پیامدهای پاتولوژیک ناشی از SCI در مدل های موش شد، که پیامدهای بالینی مهمی در بیماران SCI خواهد داشت.

واژه های کلیدی: آسیب طناب نخاعی، Cis P-tau، آسیب ترومایی مغز، آنتی بادی مونوکلونال، اختلال شناختی



Spinal Cord Injury and Tau Pathology in the Central Nervous System

Elnaz Nakhjiri^{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 Nakhjiri: elnaz.nakhjiri@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

