

اثر ایسکمی ریپرفیوژن مغزی بر محور mir-23b/TAB3/NF-κB/p53 در هیپوکامپ موش بزرگ آزمایشگاهی: اثر حفاظتی اسید کلروژنیک

رویا نادری^{۱،۲}، پرسا ستاری^۳، شیواروشن میلانی^۱، فیروز قادری پاکدل^{۱،۲}

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، موسسه پزشکی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

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

۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

رویا نادری: r_naderi_s@yahoo.com

چکیده

هدف: پدیده آپوپتوز (مرگ سلولی) جنبه پاتولوژیک اصلی آسیب عصبی پس از آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن مجدد مغزی است. با این حال، میانجی‌های مولکولی دخیل هنوز مورد بحث هستند. هدف از این مطالعه بررسی اثر ایسکمی-ریپرفیوژن مجدد مغزی بر مسیر mir-23a/TAB3/NF-κB/p53 در هیپوکامپ موش بزرگ آزمایشگاهی به تنهایی و در ترکیب با ماده اسید کلروژنیک است. مواد و روش‌ها: انسداد شریان کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه برای ایجاد مدل آسیب مغزی ایسکمیک انجام شد. ماده اسید کلروژنیک (۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی، ۱۰ دقیقه قبل از ایسکمی و ۱۰ دقیقه قبل از خون‌رسانی مجدد تجویز شد.

یافته‌ها: بررسی نورون‌های هیپوکامپ با روش رنگ آمیزی تانل نشان داد که تعداد نورون‌های آپپتوتیک در ۲۴ ساعت پس از خون‌رسانی مجدد افزایش یافته است. در این بین ما چند ژن و پروتئین را که در این مسیر نقش داشتند مورد بررسی قرار دادیم. آسیب ایسکمی منجر به افزایش بیان پروتئین P53، نسبت پروتئین c-caspase3/p-caspase3، پروتئین سیتوکروم c، پروتئین TAB3، NF-κB و کاهش بیان ژن miR-23b شد. درمان با ماده اسید کلروژنیک آپپتوز را کاهش داد. همچنین بیان ژن miR-23b، بیان پروتئین TAB3 و NF-κB را در نورون‌های هیپوکامپ در موش‌های ایسکمیک معکوس کرد.

نتیجه‌گیری: داده‌های ما نشان داد که محور mir-23b/TAB3/NF-κB/p53 می‌تواند نقش تنظیم‌کننده‌ای در مرگ سلولی هیپوکامپ داشته باشد. این محور، هدف جدیدی برای مداخلات درمانی در طول سکتة مغزی ایسکمیک فراهم می‌کند. همچنین این مطالعه نشان داد که ماده اسید کلروژنیک می‌تواند این تغییرات مولکولی را معکوس و به‌عنوان یک ماده مؤثر، از آپپتوز سلول‌های هیپوکامپ به دنبال آسیب حاد ایسکمی جلوگیری کند.

واژه‌های کلیدی: ایسکمی ریپرفیوژن، هیپوکامپ، اسید کلروژنیک، آپپتوز



mir-23b/TAB3/NF-κB/p53 axis is involved in hippocampus injury induced by cerebral ischemia-reperfusion in rats: the protective effect of chlorogenic acid

Roya Naderi^{1,2*}, Parisa Sattari³, Shiva Roshan-Milani¹, Firouz Ghaderi-Pakdel^{1,2}

1- Neurophysiology Research Center, Cellular and Molecular Medicine Institute, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

3- Student Research Committee, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Roya Naderi: r_naderi_s@yahoo.com

Introduction: Apoptosis is the main pathological aspect of neuronal injury after cerebral ischemia-reperfusion (I/R) injury. However the detailed molecular mediators are still under debate. The aim of this study is to explore the effect of cerebral ischemia-reperfusion on mir-23a/TAB3/NF-κB/p53 axis in rat hippocampus alone and in combination with chlorogenic acid.

Methods and Materials: Common carotid artery occlusion (CCAO) was performed by nylon monofilament for 20 min to establish a model of ischemic brain injury. Chlorogenic acid (30 mg/kg) was administered intraperitoneally (ip), 10 min prior to ischemia and 10 min before reperfusion.

Results: Examination of hippocampus neurons by TUNEL staining showed that the number of apoptotic neurons was elevated at 24 h after reperfusion. At the molecular levels, I/R injury resulted in an increased protein expression of P53 with a concomitant up-regulation of c-caspase3/p-caspase3 ratio and cytochrome c level. Further miR-23b gene expression was significantly down-regulated after 24 h of reperfusion. Also, we observed increased TAB3 and NF-κB protein expressions after 24 h following CCAO. Treatment with chlorogenic acid significantly reduced the apoptotic damage and also reversed miR-23b gene expression, TAB3 and NF-κB protein expressions in hippocampus neurons in I/R rats.

Conclusion: Our data suggest that mir-23b/TAB3/NF-κB/p53 axis could play a regulatory role in hippocampus cell death, which provide a new target for novel therapeutic interventions during transit ischemic stroke. Also, this study showed that the chlorogenic acid substance can reverse these molecular changes and, as an effective substance prevent hippocampal cell apoptosis following acute ischemic injury.

Keywords: Ischemia-reperfusion, hippocampus, chlorogenic acid, apoptosis

