



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

مسمومیت بر انگیزتگی در مدل مزمن مالتیپل اسکلروزیس: اثرات حفاظت عصبی کاناپینوئید ها از طریق فعال سازی گیرنده CB1 و CB2

التهاب، پاسخ ایمنی، دمیلینه شدن و آسیب آکسونی تصور می شود که نقش مهمی در پاتوژنز مالتیپل اسکلروز (MS) ایفا می کنند. درک و دانش این که آیا آسیب آکسونی عامل یا نتیجه دمیلینه شدن است یا نه، یک مسئله بسیار مهم است. فرایندهای مسمومیت بر انگیزتگی می توانند عامل آسیب به ماده سفید و آکسون باشند. مطالعات بالینی و آزمایشی نشان می دهند که

کانابینوئید ها می توانند در درمان MS کارآمد و موثر باشند. با استفاده از مدل مزمن MS در موش، ما در این جا نشان می دهیم که علائم بالینی و آسیب آکسونی در ستون فقرات توسط آنتاگونیست AMPA، NBQX. کاهش یافت. اصلاح علائم شناسی توسط HU210 کانابینوئید سنتتیک با کاهش آسیب آکسونی در این مدل همراه بود. به علاوه، HU210 با کاهش آسیب آکسونی در این مدل همراه بود. به علاوه، HU210 موجب کاهش مسمومیت بر انگیزتگی ناشی از AMPA هم به صورت درون تنی و هم برون تنی از طریق فعال سازی اجباری هر دو گیرنده کانابینوئید CB1 و CB2 می شود. به طور کلی این داده ها بیان گر اهمیت فرایندهای مسمومیت برانگیزتگی در پاتوژنز دمیئیله شدن نظیر MS و خواص درمانی بالقوه کانابینوئید می باشند.

لغات کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، TMEW، آسیب آکسونی، مسمومیت

برانگیختگی، کاناینوئید

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس متداول ترین بیماری دمیله‌س سیستم عصبی مرکزی CNS در انسان بوده و موجب اختلالات حرکتی حسی لرزش و عدم تعادل می‌شود. اگر چه دمیله‌س شدن به عنوان یک عامل اصلی در پاتولوژی MS در نظر گرفته می‌شود، فرایندهای نامطلوب و زیان‌آوری موجب تنزل عصب‌شناسی می‌شوند که شامل التهاب مزمن، نفوذ سلول‌های T و ماکروفاژها، آسیب آکسونی و پاسخ خود ایمنی به مایلین می‌باشند. با این حال شیوه‌های تعامل و اثرات متقابل این فرایندهای مختلف با یکدیگر هنوز به صورت یک مسئله‌ی بحث‌انگیز باقی مانده است. از آن‌جا که دمیله‌س شدن لزوماً با شدت تنزل عصبی همبستگی ندارد، یک مسئله‌ی مهمی که بایستی به آن پی

برده شود زمان بندی آسیب اکسون در این آسیب شناسی جهت تعیین عوامل و یا عواقب دمیلینه شدن می باشد. در مدل MS (TMEV-IDD) بیماری دمیلیناسیون ناشی از ویروس انسفالومیلیت موشی تیلر، سوندو و همکاران 2003 پیشنهاد کردند که دمیلینه شدن می تواند یک عامل ثانویه ی آسیب اکسونی باشد بعلاوه مطالعات پیش آهنگ با استفاده از آنسوفالومیلیت آلرژیک آزمایشی (EAE) به صورت مدل MS پیشنهاد کردند که فرایند های مسمومیت برانگیختگی می تواند ایجا آسیب اکسونی کرده و یک عنصر کلیدی در پاتوژنز MS به شمار می رود (اسمیت و همکاران 2000، پیت و همکاران 2000). در نهایت گیرنده های آنتاگونیز الفا- امینو-3-هیدروکسی - 5-متیل-4 ایزو گزولزو پروپیونات (AMPA) گلوتامیک منجر به آسیب اکسونی کمتر و نمره ی عصب شناسی بهتر در EAE شد (Smith et al., 2000; Pitt et al., 2000).

کانابینوئید ها تشکیل دسته ای از مولکول ها را می دهند که شامل اجزای فعال ماری جوانا، لیگاند های اندوژنوز (اندوکانابینوئید ها و طیف وسیعی از ترکیبات سنتتیک می باشد. ان ها اثرات خود را از طریق فعال سازی دو گیرنده ی متصل به پروتئین G موسوم به CB1 و CB2 و چندین گیرنده ی کلون نشده اعمال می کنند (Howlett et al., 2002) که این موجب تعدیل برخی از اثرات کانابینوئید ها می شود. خواص درمانی منتصب به کانابینوئید ها در آسیب شناسی های SNC مختلف شامل بیماری پارکینسون (Lastres-Becker et al., 2005)، بیماری الزایمر (رامیرز و همکاران 2005)، ترومای سر (Panikashvili et al., 2001) و MS می باشد . (Pryce et al., 2003) آلواریومارتین و همکاران در سال 2003 نشان دادند که کارابینوئید ها می توانند فعالیت های درمانی خود را در مدل MS ، TMEV-IDD اعمال کرده و موجب کاهش اختلال حرکتی و تورم و

در نهایت موجب افزایش ملینه شدن مجدد شوند با این حال مکانیسم های دقیق افزایش اثرات سودمند کانابونوئید ها هنوز به خوبی مطالعه و روشن نشده اند. چندین مطالعه به بررسی فعالیت های حفاظت عصبی کانابینوئید ها در مدل های درون تنی و برون تنی مختلف پرداخته اند که از جمله مدل های سلولی مسمومیت برانگیختگی (Molina-Holgado et al., 2005; Kim et al., 2006) می باشد. این اثرات حفاظت عصبی گفته می شود که ارتباط تنگاتنگی با توانایی کانابینوئید ها برای مهار و بازدارندگی انتقال بلو تاما تر جیک (دومنسی و همکاران 2006). سلول های گلپال و به ویژه استروسیت ها در تعدیل و تغییر اثرات عوامل حفاظت عصبی از جمله یتوکین هایی نظیر (Docagne et al., 2002) $TGF-\beta$ نقش داشتند. استروسیت ها همچنین در فعالیت حفاظت عصبی کانابینوئید ها مشارکت می کنند زیرا ان ها قادر به بیان هر دو گیرنده ی $CB1$ و

CB2 هستند (Sheng et al., 2005). یک مسئله‌ی مشابه مشارکت نسبی

CB1 و CB2 در اثرات حفاظت عصبی ناشی از کانابینوئید می‌باشد. این دو

مسئله‌ی اخیر در این مطالعه بررسی می‌شوند.

هدف مطالعه‌ی حال حاضر تعیین این است که آیا فرایندهای مسمومیت

برانگیختگی در پیشرفت TMEV-IDD اهمیت دارند و یا نه. رابطه‌ی بین

مسمومیت برانگیختگی و آسیب اکسونی در این مدل مزمن مالتیپل

اسکلروزیس مطالعه شده است. در نهایت ما به بررسی پتانسیل درمانی

کانابینوئیدها در این زمینه به دلیل فعالیت حفاظتی آنها در برابر مسمومیت

برانگیختگی می‌پردازیم.

نتایج

بلوکه شدن فرایندهای مسمومیت برانگیختگی در TMEV-IDD موجب

تسهیل علایم بالینی و کاهش آسیب اکسونی می‌شود.

تحریک بیش از حد گیرنده های گلوتامات تررجیک AMPA/کاینات به عنوان یکی از فرایندهای مسمومیت اصلی هدف در پاتولوژی های مغزی حاد و مزمن گزارش شده است (استای و همکاران 2005). هدف ما مطالعه ی اهمیت و نقش احتمالی مسمومیت برانگیختگی ناشی از امپاکینات در مدل ویروسی مزمن TMEV-IDD بیماری MS و بررسی رابطه ی بالقوه ی ان با اسیب اکسونی است.

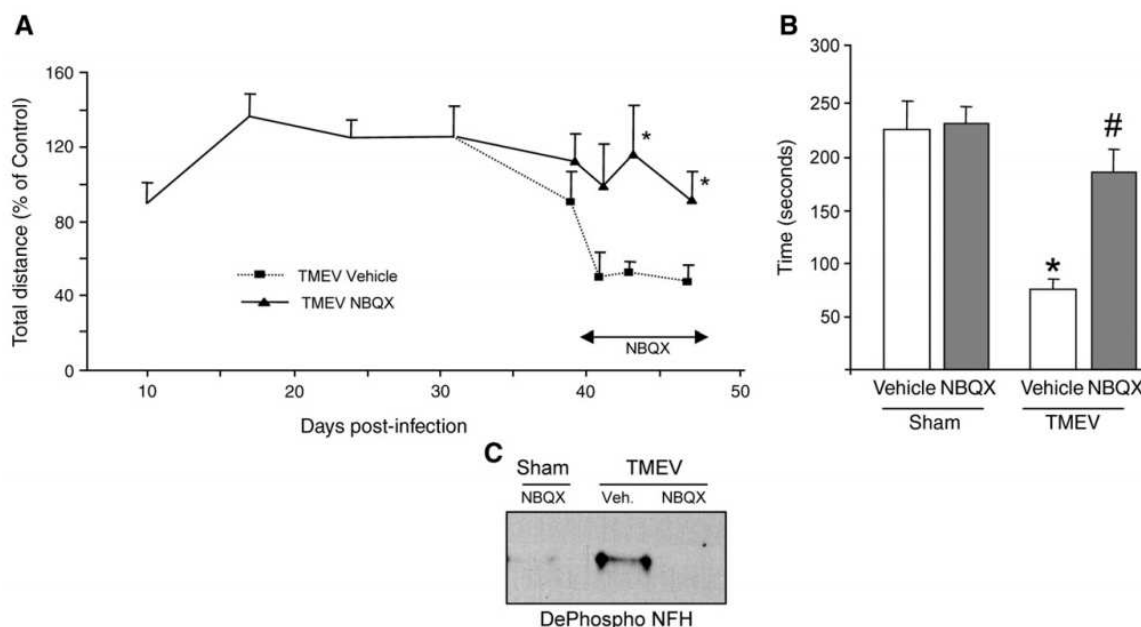
اگر فرایندهای مسمومیت برانگیختگی ناشی از AMPA/کاینات در پاتولوژی TMEV-IDD نقش داشته باشند ان گاه بلوکه شدن گیرنده های AMPA/کاینات می تواند برای حیوانات الوده مفید باشد. برای مطالعه ی این احتمال ما حیواناتی را به صوت دو بار در روز با تزریق 450 میلی گرم NBQX که یک انتاگونیست AMPA/کاینات قالب است تیمار کردیم. دوز های مشابه در مطالعات قبلی استفاده شدند (پیت و همکاران 2000 و اسمیت

و همکاران (2000) و گزارش شده است که این دوزها برای بلوکه سازی انتقال عصبی AMPA/کاینات به صورت کارآمد و بسیار تخصصی مناسب و موثر بوده است. ما این تیمار را در روز 39 ام هنگامی که فعالیت حرکتی کلی شروع به کاهش در حیوانات TMEV تزریق شده مشاهده شد آغاز کردیم و تزریق NBQX تا روز 47 ام ادامه یافت. درمان NBQX موجب معکوس شدند کامل کاهش ناشی از TMEV فعالیت کلی شد. (شکل 1) که به سطح معنی دار در روز 44 رسید (6 روز تیمار NBQX که $P > 0.05$). و تا انتهای دوره ی درمان به صورت معنی دار باقی ماند. تاثیر بلوکه شدن گیرنده های AMPA/کاینات بر روی پاتولوژی TMEV-IDD با استفاده از یک تست روتارود ارزیابی شد که یک شاخص ارزیابی حرکتی است که گفته می شود در TMEV-IDD تحت تاثیر قرار می گیرد.. حیوانات درمان شده با NBQX هیچ گونه تفاوتی در آزمون روتارود در مقایسه با حیوانات

درمان شده با ویکل دریافت نکردند(شکل 1). حیوانات در معرض TMEV-IDD هنگامی که با NBQX درمان شدند نمره ی بسیار بالایی در این ازمون در مقایسه با حیوانات الوده به TMEV درمان شده با ویکل نشان دادند(شکل 1B).

شکل 1: آنتاگونیست NBQX،AMPA/Kainate موجب بهبود حالت بالینی موش در معرض TMEV-IDD می شود. موش های مبتلا به TMEV با NBQX تزریق شده و در روش های آزمایشی نشان داده شده اند. فعالیت و هماهنگی حرکتی با تست های روتارود و قفس فعالیت ارزیابی شد. A: فاصله کل نشان داده شده توسط حیوانات طی 5 دقیقه آخر یک چالش 10 دقیقه ای در آزمون قفس فعالیت در زمان های مختلف بعد از عفونت اندازه گیری شد(روز 10 تا 49). نتایج در مقایسه با موش تزریق شده با ویکل بیان شدند(TMEV-vehicle, n= 13; TMEV- mean \pm SEM;

(NBQX, n= 14). این گراف نتایج مربوط به دو مجموعه متفاوت از آزمایشات را نشان می دهد. $P < 0.05$ TMEV-NBQX در برابر TMEV-vehicle, t-test: حیوانات در معرض تست روتارود در روز 49 بعد از تزریق دو روز بعد از انتهای تیمار NBQX قرار گرفتند. نتایج به صورت زمان نهفتگی صرف شده توسط حیوانات بر روی چرخ بیان شدند (میانگین + انحراف معیار، n=5، در هر گروه n=5). این به ترتیب در مقایسه با ویکل و TMTV می باشد که بر اساس آنالیز یک سویه و آزمون بنفرونی و دان انجام شد. C: عصاره پروتینی کل ستون فقرات موش در شرایط نشان داده شده در شکل در معرض SDS-PAGE قرار گرفت و آنالیز لکه گذاری وسترن آنتی بادی SMI32 در برابر نروفیلانت دفسفریلات غیر نرمال H را نشان داد. این تصویر، شمایی از سه لکه را در حیوانات مختلف نشان می دهد.



آسیب آکسونی یکی از ابعاد و ویژگی های مهم بیماری ام اس در انسان بوده و در دو مدل اصلی حیوانی ام اس نیز اهمیت خاصی دارد (Tsunoda et al., 2003; Wang et al., 2005). آسیب آکسونی را می توان توسط شناسایی و تشخیص دفسفوریلاسیون غیر طبیعی نروفیلانت زنجیره سنگین H (NF-H) ارزیابی کرد (تراپ و همکاران 1998). با در نظر گرفتن وجود گیرنده های گلوتامات یونوتروپیک بر روی آکسون های میلینه

شده (Rodriguez-Moreno et al., 1997) فرض ما این است که اصلاح وضعیت آسیب شناسی حیوانات درمان شده توسط NBQX می تواند منجر به کاهش آسیب آکسونی شود. برای تست این احتمال، ما آنالیز لکه گذاری وسترن را با استفاده از آنتی بادی SMI32 برای تشخیص حضور NF-H هیدروفسفوریلات در عصاره های پروتینی ستون فقرات حیوانات آلوده به TMEV و درمان شده با NBQX و ابزار های مشابه اجرا کردیم. آسیب آکسونی به طور فزاینده ای توسط تیمار با NBQX کاهش پیدا کرد (شکل 1 ج). این نتایج نشان می دهند که آسیب آکسونی در مراحل اولیه علایم شناسی در مدل TMEV-IDD از ms قابل شناسایی بوده و این که بلوکه شدن انتقال گلوتاماترژیک مازاد موجب کاهش آسیب آکسونی می شود.

به طور کلی، این داده ها، اصلاح و تغییر TMEVIDD هنگام بلوکه شدن انتقال عصبی AMPA/kainite را نشان می دهند و این نشان دهنده اهمیت بالای فرایند های مسمومیت برانگیختگی در این مدل MS است. به علاوه، پیشنهاد ما این است که مسمومیت برانگیختگی می تواند منجر به آسیب آکسونی در ستون فقرات حیوانات TMEV-IDD شده و وضعیت بالینی بهتر ناشی از درمان با NBQX را می توان توسط کاهش آسیب ناشی از مسمومیت برانگیختگی توجیه کرد.

HU210 در برابر آسیب های مسمومیت برانگیختگی ناشی از AMPA در ستون فقرات حفاظت به عمل آورده و خواص درمانی را در TMEV-IDD از طریق کاهش آسیب آکسونی نشان می دهد

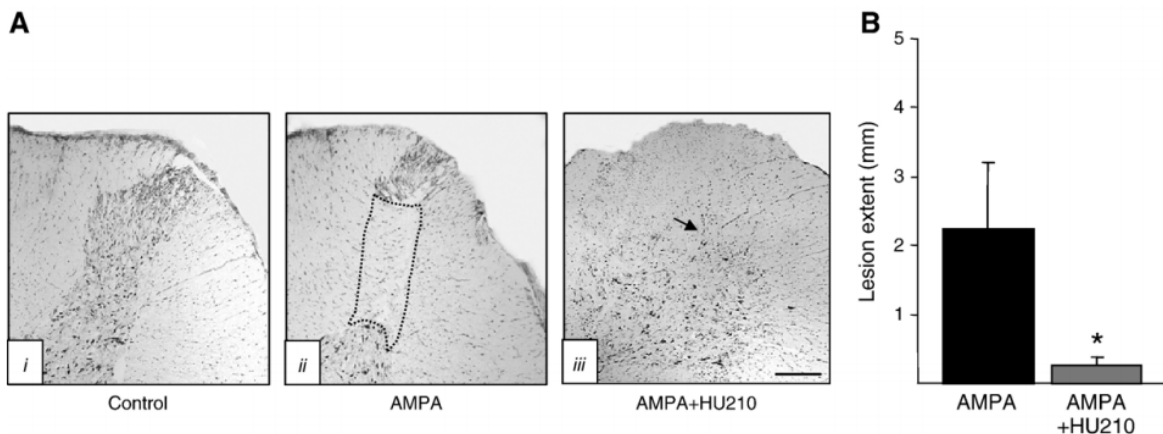
گام بعدی ما ارزیابی پتانسیل درمانی HU210 کانابینوئید در TMEV-IDD با توجه به خصوصیات آنتی مسمومیت برانگیختگی در مدل های دیگر

آسیب شناسی CNS می باشد (Nagayama et al., 1999; Kim et al., 2006)). نخست، به منظور ارزیابی اهمیت چنین راهبرد درمانی، ما به مطالعه اثرات این کانابینوئید بر روی فرایندهای مسمومیت برانگیختگی در ستون فقرات پرداختیم. AMPA (5 نانومول در 2 میکرولیتر) به طور مستقیم به پشت ستون فقرات موش همراه با HU210 تزریق شد (1 میکرومول). حیوانات با یک تزریق درون صفاقی MK801، 1 ساعت قبل از ایجاد آسیب نخاعی به منظور اجتناب از فرایندهای مسمومیت برانگیختگی وابسته به گیرنده ثانویه NMDA پیش تیمار شدند. تزریق AMPA همراهِ با ویکل در ماده خاکستری مهره پستی ایجاد مسمومیت برانگیختگی با افت سلولی و القا کرده و این بعد از 48 ساعت تزریق با علایم گلیال در سطح آسیب دیده مشاهده شد (شکل 2 الف، پنل 2). هنگامی که تزریق با AMPA صورت گرفت، HU210 موجب افزایش شدت آسیب شده و منجر به افت توده های

سلولی و عدم ظهور علائم گلیال و در نهایت کاهش تراکم سلولی گردید (شکل 2 الف، پنل 3). که این در مقایسه با قسمت پشتی شاهد (شکل 2، الف پنل 1) به جای آن که شدت آسیب نکروتیک در صورت تزریق با AMPA در نظر گرفته شد. ما سپس به اندازه گیری مقدار آسیب در امتداد ستون فقرات آسیب دیده پرداخته و مشاهده کردیم که HU210 موجب کاهش اندازه سطح آسیب دیده شده توسط AMPA شد (شکل 2 ب). این نتایج نشان می دهند که HU210 در کاهش آسیب های مسمومیت بر انگیختگی ناشی از AMPA/kainite در ستون فقرات کارآمد است.

برای تایید این که HU210 می تواند بر روند بیماری در TMEV-IDD تاثیر می گذارد یا نه، ما به موش های آلوده به TMEV، تزریق مزمن CB1/CB2 را انجام دادیم (دوز روزانه 100 میکرو گرم بر کیلوگرم، بین روز های 39 و 47 بعد از تزریق) TMEV-IDD ایجاد یک نقص در هماهنگی حرکتی و

فعالیت در تست روتارد ارزیابی شد. در این جا ما به ارزیابی اثرات تیمار HU210 بر روی نقص های حرکتی ناشی از TMEV-IDD پرداختیم. حیوانات آلوده به TMEV، هنگامی که تحت تزریق با سورنگ قرار گرفتند، یک کاهش قابل ملاحظه را در زمان تاخیر با نهفتگی نشان دادند (شکل 3 a، تقریباً 60 ثانیه زمان صرف شده بر روی چرخ در مقایسه با 225 ثانیه در موش های ساختگی). با این حال بعد از 1 روز تمام شدن درمان HU210، آن ها ایم دوره نهفتگی بیشتری را نشان دادند (شکل 3 الف، حدود 150 ثانیه)، و نتایج نشان از اثرات سودوند این کانابینوئید بر روی فعالیت موتور داشت. HU210 ایجاد هیچگونه تغییرات معنی دار در فعالیت حرکتی هنگام تجویز به حیوانات ساختگی غیر آلوده نکرد (شکل 3 الف). و این می توان بیانگر آن باشد که تاثیر مشاهده شده در حیوانات TMEV ناشی از فعالیت درمانی است تا تاثیر HU210 بر روی فعالیت حرکتی.



شکل 2: کانابینوئید HU210، در برابر آسیب مسمومیت بر انگیزختگی ناشی از AMPA به ستون فقرات محافظت به عمل می آورد. موش های صحرایی تحت تزریق AMPA به شاخ خلفی نخاع بین ریشه های پستی c7 و c8 (5 نانومول در 2 میکرولیتر) همراه با HU210 (n= 3) و یا سورنگ (n= 4) قرار گرفتند. میکروگراف های عکس در 48 ساعت بعد از تزریق گرفته شدند. این مقاطع در رنگ آبی تولوئیدن رنگ آمیزی شدند: 1- مقطع عرضی ستون فقرات یک شاخک خلفی شاهد را نشان می دهد ، مقیاس=150 میکرومتر، 2- مقطع عرضی ستون فقرات بعد از

تزریق AMPA، خط ناپیوسته نشان دهنده سطح آسیب دیده است، مقیاس:

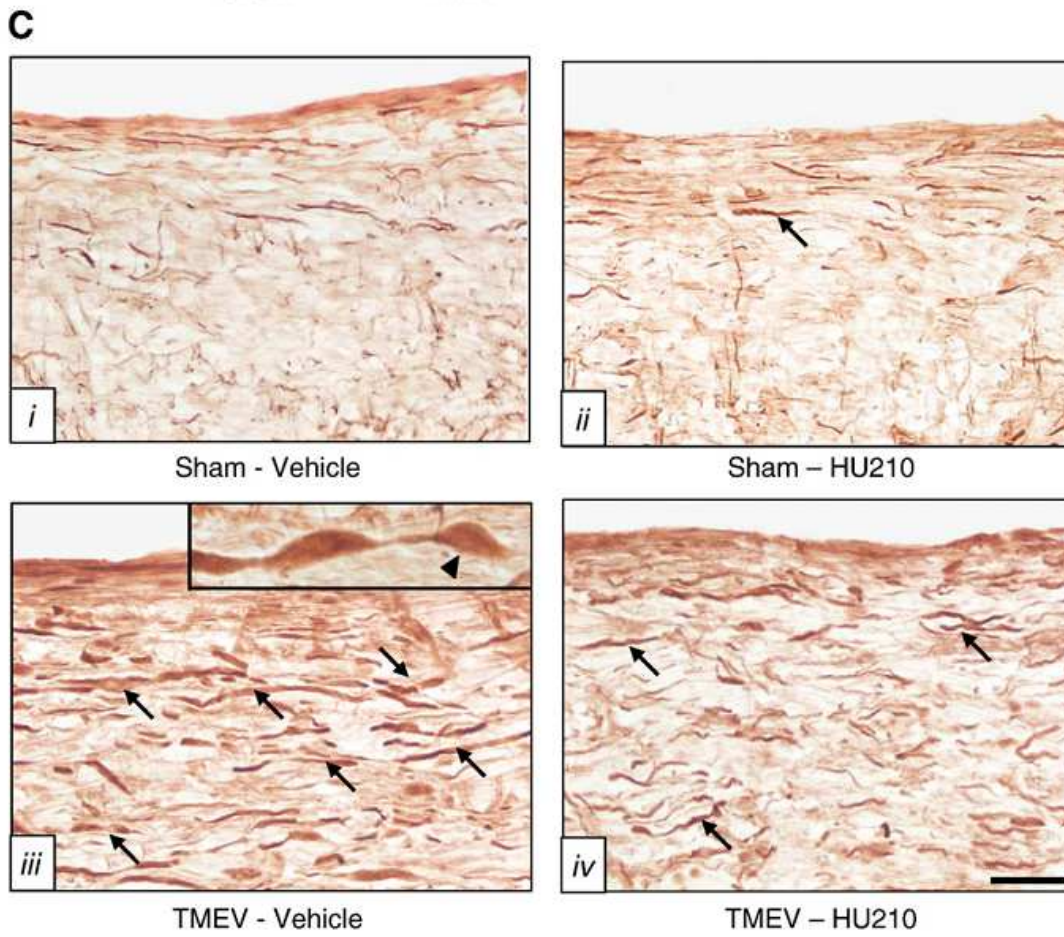
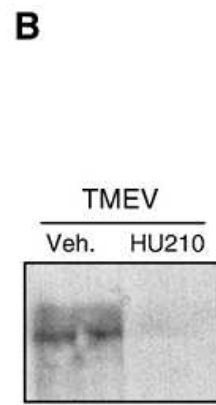
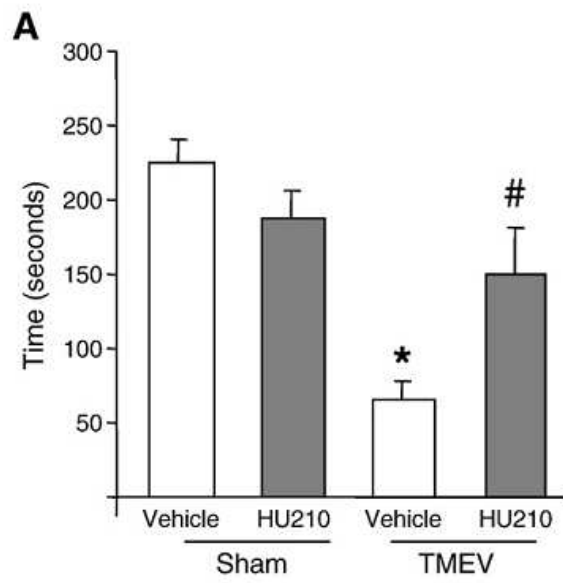
150 میکرومتر، 3- مقطع عرضی ستون فقرات بعد از تزریق همزمان

AMPA و HU210، پیکان‌ها نشان دهنده سطح آسیب دیده هستند. مقیاس

200 میکرومتر. B: سطح آسیب در امتداد ستون فقرات در حیوانات تزریق

شده با AMPA توسط AMPA و HU210 تزریق شدند. $P < 0.05$ * در

مقایسه با AMPA+vehicle، تست من ویتنی /



شکل HU210:3 کانابینوئید اثرات درمانی در موش در معرض TMEV-
IDD. اعمال می کند. حیوانات آلوده به TMEV و یا شاهد با HU210 و یا
ویکل بین روز های 39 و 47 بعد از الودگی تزریق شده و در روز 50 بعد از
تزریق قربانی شدند. a: هماهنگی حرکتی با استفاده از تست روتارود در روز
49 بعد از آلودگی، 2 روز بعد از انتهای تیمار HU210 ارزیابی شدند.
نتایج به صورت زمان نهفتگی صرف شده توسط حیوانات روی چرخ (میانگین + انحراف معیار n= 5 تا 6 در هر گروه) بیان شدند. مقدار معنی
داری به صورت $P < 0.05$ در مقایسه با شاهد و TMEV با استفاده از تجزیه
واریانس یک سویه در تست بن فرونی- دان بدست آمد. b: عصاره های
پروتین کل از ستون فقرات موش در شرایط نشان داده شده در شکل در
معرض SDS-PAGE قرار گرفته و لکه گذاری وسترن با آنتی بادی
SMI32 در برابر نروفیلانمنت دفسفوریلات غیر نرمال SMI32 نشان داده

شد. عکس نشان دهنده تصویری شماتیک از 3 لکه می باشد ایجاد سه حیوان متفاوت می کند. c: مقاطع طولی ستون فقرات یا نخاع در معرض ایمنو هیستوشیمی برای نروفیلامنت دفسفوریلات غیر طبیعی با استفاده از آنتی بادی SM132 قرار گرفتند. 1- حیوانات شاهد یا ساختگی درمان شده با ویکل، 2- حیوانات تیمار شده با HU210، 3- حیوانات آلوده به TMEV درمان شده با ویکل، 4- حیوانات آلوده به TMEV درمان شده با HU210. پیکان ها نشان دهنده آکسون های آسیب دیده و SM132 مثبت است. سر پیکان ها، تورم تخم مرغی شکل را نشان می دهند که معرف آکسون ترانسکت می باشد. مقیاس: 50 میکرو متر در 1 تا 5. در هر گروه سه حیوان استفاد شدند و 5 تا 6 مقطع در هر حیوان بررسی شد. هر مقطع دارای فاصله 100 میکرومتری از مقطع بعدی بود. به این طریق ما به آنالیز سه مقطع از همه سطوح پشتی شکمی پرداختیم.

ایمنو هیستوشیمی برای NF-H دفسفوریلات غیر طبیعی (آنتی بادی مونوکلونال SMI32) مشاهده شد که حیوانات ساختگی با ویکل و HU210 آکسون های مثبت SMI32 معدودی را نشان دادند (شکل 3 ب، پنل های 1 و 2). بر عکس، موش های در معرض TMEV-IDD، از آسیب آکسونی در نخاع در 50 روز بعد از آلودگی رنج می بردند (شکل 3 ب، پنل 3). نخاع آسیب دیده دارای آکسون های مثبت SMI32 متورم و فراوان با اشکال نامنظم سیتواسکلتون و ورم های چندگانه (شکل 3 ب، پنل 1 و 3) بود و برخی ورم ها در انتهای آکسون دیده شد (تراپ و همکاران 1998، شکل 3 ب). درمان با HU210 موجب کاهش عمومی در تراکم آکسون های مثبت SMI32 همراه با کاهش در بخش آکسون های متورم با شکل نامنظم شد (شکل 3 ب، پنل 5).

(ترجمه صفحات پایانی این مقاله موجود نیست)

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی