Original Article

Effect of the adenosine A1 receptor agonist on demyelination and remyelination processes in lysolecithin induced demyelination in rat optic chiasm

Asghari A[1], Azarnia M[1], Mirnajafi-Zadeh SJ [2], Javan M[2*]

1- Department of Biology, Faculty of Sciences, Tarbiat Moallem University, Tehran, I. R. Iran.
2- Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, I. R. Iran.

Received May 1, 2011; Accepted August 27, 2011

Abstract:

Background: Demyelination in central nervous system is usually followed by remyelination; however, chronic lesions with subsequent functional impairment result from the eventual failure of remyelination process, as seen in multiple sclerosis. Remyelination is the process through which oligodendrocyte-progenitor cells (OPCs) restore new myelin sheathes around demyelinated axons. This study aimed to investigate the effect of A1 receptor agonist, N6-cyclohexyladenosine (CHA), on the demyelination and remyelination processes in rat optic chiasm following lysophosphatidylcholine (LPC)-induced demylination.
Materials and Methods: In this experimental study, LPC was injected into the optic chiasm of three groups of rats (n=6). Control group received aCSF on different days following LPC injection. Two groups of animals received CHA on days 0-14 or 14-28 post-lesion. Demyelination and remyelination levels were evaluated by recording visual evoked potential (VEP) from the scalp.
Results: The highest level of demyelination was occurred on day 7 post-lesion LPC injection and gradually reduced during the days 7-28. The P-wave latency was significantly increased on day 7 and then partially restored during the days 7-28 post-lesion. CHA administration during the days 0-14 attenuated demyelination process. In addition, CHA administration in remyelination phase (days 14-28) was able to potentiate the endogenous myelin repair.
Conclusion: Injection of CHA could prevent the lysolecithin-induced variations in VEP. The effects of CHA may be mediated through increment of OPCs proliferation and their differentiation into myelinating oligodendrocytes.

Keywords: Demyelination, Remyelination, Multiple sclerosis, N6-Cyclohexyladenosine, Visual evoked potential, Oligodendrocyte progenitor cells, Neural stem cells, Rat

*** Corresponding Author.**
Email: mjavan@modares.ac.ir
Tel: 0098 21 828 84522
Fax: 0098 21 828 84555

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences March, 2012; Vol. 16, No 1, Pages 1-8

Please cite this article as: Asghari A, Azarnia M, Mirnajafi-Zadeh J, Javan M. Effect of the adenosine A1 receptor agonist on demyelination and remyelination processes in lysolecithin induced demyelination in rat optic chiasm. ***Feyz*** 2012; 16(1): 1-8.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-12]

اثر آگونیست انتخابی گیرنده آدنوزینی A1 بر روند تخریب و ترمیم میلین القاء شده با لیزولستین در عصب و کیاسمای بینایی موش صحرایی

علی اکبر اصغری [۱]، مهناز آذرنیا [۲]، سید جواد میرنجفی زاده [۳]، محمد جوان [۴*]

خلاصه:

سابقه و هدف: به‌دنبال دمیلیناسیون CNS، رمیلیناسیون اتفاق می‌افتد، اگرچه این فرآیند در آسیب‌های مزمن مانند بیماری ام اس غالبا با شکست روبه‌رو می‌شود. در فرآیند رمیلیناسیون سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیتی غلاف جدیدی از میلین در اطراف آکسون دمیلینه ایجاد می‌کنند. این تحقیق سعی در بررسی اثر آگونیست آدنوزین رسپتور A1 بر دمیلیناسیون و رمیلیناسیون عصب و کیاسمای بینایی پس از تزریق با لیزولستین در موش صحرایی دارد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی لیزولستین به ناحیه کیاسمای بینایی سه گروه ٦ تایی از موش‌های صحرایی تزریق شد. گروه کنترل در روزهای متفاوت پس از تزریق لیزولستین، ACSF دریافت کردند. دو گروه از حیوانات در روزهای ۰ تا ١٤ و ١٤ تا ۲۸ پس از آسیب، آگونیست گیرنده آدنوزینی A1 (CHA) دریافت کردند. سطح رمیلیناسیون و دمیلیناسیون با استفاده از ثبت VEP (پتانسیل برانگیخته بینایی) از سطح جمجمه ارزیابی شد.

نتایج: بیش‌ترین میزان دمیلیناسیون در روز ۷ پس از تزریق لیزولستین اتفاق افتاد و به‌تدریج تا روز ۲۸ کاهش معنی‌دار یافت. تاخیر موج P (اولین جزء پایین‌رو) نیز در روز ۷ افزایش معنی‌دار یافت و به‌تدریج طی روزهای ۷-۲۸ پس از آسیب به‌صورت معنی‌داری کاهش نشان داد. CHA در طول روزهای ۰ تا ١٤ میزان دمیلیناسیون را کاهش داده و در فاز رمیلیناسیون روزهای ١٤ تا ۲۸ CHA قادر بود سطح رمیلیناسیون را به‌صورت معنی‌دار افزایش دهد.

نتیجه‌گیری: تزریق CHA اثرات لیزولستین بر موج VEP را معکوس می‌کند. کاهش دمیلیناسیون و افزایش فرایند رمیلیناسیون توسط CHA ممکن است از طریق افزایش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت و تمایزشان به الیگودندروسیت‌های میلینه کننده میانجی-گری شود.

واژگان کلیدی: دمیلیناسیون، رمیلیناسیون، بیماری ام اس، CHA، VEP، سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت، سلول‌های بنیادی عصبی، موش صحرایی

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره شانزدهم، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۱، صفحات ۸-۱

مقدمه

میلین‌سازی یک فرایند ضروری و لازم در تکامل مهره-داران محسوب می‌شود. اکسون‌های میلین‌دار پیام‌های عصبی را سریع‌تر انتقال می‌دهند. میلین باعث محافظت از آکسون و حمایت از عملکرد صحیح آن نیز می‌گردد. در اکثر پستانداران میلین‌سازی در اواخر دوران جنینی و اوایل دوران پس از تولد رخ می‌دهد و شامل تشکیل غشایی از ترکیبات لیپیدی و پروتئینی دورآکسون می‌باشد [۱].

دمیلیناسیون پدیده‌ای است که طی آن غلاف میلین تخریب شده و به دو شکل اولیه و ثانویه در بافت عصبی مشاهده می‌گردد. در دمیلیناسیون اولیه، آسیب به‌علت حذف میلین ایجاد می‌شود و با عدم آسیب یا با آسیب کم آکسون همراه است [۲]، اما در دمیلیناسیون ثانویه غلاف میلین پس آسیب مستقیم آکسون و قطع آن از بین می‌رود [۳]. در بیماری ام اس (MS) غلاف میلین تخریب شده و سلول‌های تولید کننده آن، یعنی الیگودندرسیت‌ها آسیب می‌بینند که حاصل آن اختلال در هدایت پیام‌های عصبی در سیستم عصبی مرکزی (CNS) است [٤]. در این بیماری دمیلیناسیون از نوع اولیه بوده و آسیب آکسون پدیده‌ای ثانویه است که در مراحل پیشرفته بیماری دیده می‌شود [۵]. رمیلینه شدن فرایندی است که طی آن صفحات میلین دور آکسون‌های دمیلینه شده بازسازی می‌شوند. رمیلیناسیون که ناشی از عمکرد OPCها می‌باشد، غالبا به‌صورت ناقص روی می‌دهد. میزان رمیلینه شدن به‌وسیله پیش‌سازهای الیگودندروسیت بستگی به توانایی آنها در

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تربیت معلم
[۲] دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تربیت معلم
[۳] استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
[۴] دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
*نشانی نویسنده مسئول:
تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی
تلفن: ۸۲۸۸۴۵۲۲ ۰۲۱ دورنویس: ۸۲۸۸۴۵۵۵ ۰۲۱
پست الکترونیک: mjavan@modares.ac.ir
تاریخ دریافت: ۹۰/۲/۱۱ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۰/۶/۵

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-12]

تکثیر و تمایز به الیگودندروسیت‌های میلینه کننده دارد [٦]. سلول-های بنیادی عصبی (NSCs) خاصیت خود تجدیدکنندگی (Self-renewal) دارند و می‌توانند به نورون، آستروسیت و یا الیگودندروسیت تمایز می‌یابند [٧] NSCs در طی تکوین سیستم عصبی مرکزی ظاهر می‌شوند و نقش اساسی در تکوین آن بازی می‌کنند. پس از این دوره نیز در بقای عملکرد CNS بالغین و هم-چنین در بهبود آسیب‌ها نقش اساسی دارند [٨]. آدنوزین یک نوکلئوزید پورینی درون‌زاد است که به‌دنبال فعالیت متابولیکی سلول‌ها تولید شده و بخشی از آن وارد محیط خارج سلولی می-شود [٩]. هم‌چنین، بخشی از آدنوزین خارج سلولی به‌صورت مستقیم از ATP خارج سلولی ساخته می‌شود. چهار گیرنده آدنوزینی در پستانداران شناسایی شده است که گیرنده‌های A1، A2A، A3،A2B نام دارند. گیرندهای A2A و A2B با پروتئین‌های Gs و گیرنده‌های A3، A1 با پروتئین‌های Gi مرتبط هستند [٩]. فعال شدن گیرنده A1 سبب مهار تولید cAMP و افزایش فعالیت پروتئین کیناز C (PKC) می‌شود [٧] و هر دو مسیر MEK/ERK و Akt را تحریک می‌کند. مسیر-های MEK/ERK و Akt به‌طور مستقیم در تکثیر NSCs درگیر هستند [١٠]. باتوجه به گزارشات متعدد از دخالت سلول‌های بنیادی عصبی درون‌زاد در ترمیم میلین [١٣-١١] و گزارشات موجود از اثرآگونیست‌های گیرنده آدنوزینی A1 بر تکثیر سلول-های مذکور در ترمیم CNS در انواع دیگر آسیب‌های مغزی [١٠]، در این مطالعه اثر آگونیست گیرنده A1 (CHA) بر میزان دمیلیناسیون و رمیلیناسیون عصب و کیاسمای بینایی موش صحرایی پس از تزریق موضعی لیزولستین با کمک ثبت الکترو-فیزیولوژیک پتانسیل برانگیخته بینایی (VEP) بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه تجربی از ١٨ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ٢٣٠-٢٠٠ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط ١٢ ساعت تاریکی/روشنایی و بدون محدودیت دسترسی به آب و غذا نگهداری شدند. پروتکل آزمایش‌ها به تایید کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس رسیده بود. حیوانات به‌صورت تصادفی در سه گروه شش تایی قرار گرفتند.

جراحی حیوانات و القای دمیلیناسیون

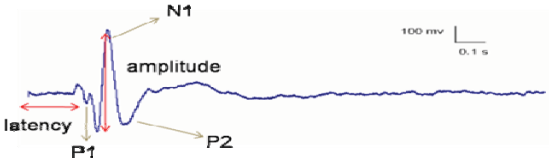
حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین (٨٠ mg/kg) و زایلازین (٢٠ mg/kg) بیهوش شدند. القای دمیلیناسیون در عصب و کیاسمای بینایی بر اساس گزارش قبلی این آزمایشگاه [١١] انجام شد. به‌طور خلاصه دمیلیناسیون با تزریق ٢ میکرولیتر محلول ١ درصد لیزولسیتین (Sigma-Aldrich, USA) حل شده در سالین استریل ٠/٩ درصد، القا شد. بعد از جراحی حیوانات به‌کمک دستگاه استریوتاکس (Stoelting, USA) و قرار دادن یک کانول در محل بطن جانبی، لیزولسیتین با کمک سرنگ همیلتون با سرعت نیم میکرولیتر در دقیقه در کیاسمای بینایی تزریق می‌شد. مشخصات محل تزریق در کیاسما ٣/٩ mm جلوی لامبدا با موقعیت جانبی صفر نسبت به لامبدا و با عمق ٧/٢ mm از دورا بود [١٤]. تزریق درون بطنی CHA (Sigma-Aldrich, USA) از محل کانول داخل بطنی صورت می‌گرفت. موقعیت کانون تزریق کانول ٣/٦ mm جلوی لامبدا، ١/١ mm جانبی نسبت به لامبدا و با عمق ٤/٢ mm نسبت به سطح دورا بود. جهت اطمینان از فراهم نمودن زمان لازم برای انتشار داروها، سوزن قبل از خروج، به‌مدت ٣ دقیقه در محل نگه داشته می‌شد.

ثبت الکتروفیزیولوژیک پتانسیل‌های برانگیخته بینایی

پتانسیل برانگیخته بینایی (VEP) یک پتانسیل الکتروفیزیولوژیک است که می‌تواند با استفاده از میانگین‌گیری سیگنال‌های حاصل از ثبت فعالیت الکتروانسفالوگرافیک از جمجمه به‌دست آید. VEP می‌تواند اطلاعات مهم تشخیصی در مورد یکپارچگی عملکرد بینایی ارائه کند. مراحل جراحی، الکترود گذاری و ثبت مشابه روشی است که قبلا توصیف شده است [١١]. به‌طور خلاصه، برای ثبت VEP، یک الکترود تک قطبی از جنس فولاد ضد زنگ در ناحیه پس سری جمجمه کاشته شد (A: 0 L:±3mm نسبت به لامبدا) [١٤]. در بخش قدامی جمجمه (١ میلی‌متر پشت برگما) الکترود مرجع گذاشته شد و الکترودها توسط سیمان دندان‌پزشکی در جمجمه ثابت شدند. قبل از کاشتن الکترود در سطح جمجمه میزان مقاومت آنها توسط دستگاه اهم‌متر اندازه-گیری می‌شد تا الکترودهایی انتخاب شوند که دارای مقاومت یکسانی باشند. برای ثبت، ابتدا حیوان بی حرکت شده را در یک جعبه تاریک به‌مدت ١٠ دقیقه قرار داده تا با تاریکی سازش پیدا کند. برای ایجاد محرک نورانی از یک دیود نوری (LED) سفید رنگ با شدت نور Candel/deg ١٥ استفاده شد. این واحد نورانی به یک دستگاه استیمولاتور (SMP-3100, Nihon Kohden) و ایزولاتور متصل بود که آن را با موج مربعی تک فازی به‌مدت ٢٠ میلی‌ثانیه با ولتاژ خروجی ١٢ ولت و فرکانس یک‌بار در ثانیه روشن می‌کرد. طول دوره تحریک ٣٠٠ ثانیه بود (در مجموع ٣٠٠ ثبت). پاسخ‌های ثبت شده ده هزار برابر تقویت شد (, AVB-10

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-12]

(Nihon Kohden) و از امواج تقویت شده میانگین‌گیری می‌شد (DAT-1100, Nihon Kohden). در هر ثبت، تاخیر بین زمان اعمال محرک نوری و اولین موج مثبت و یا منفی ثبت شده و هم‌چنین دامنه موج ثبت شد با کمک نرم افزار Biochart اندازه‌گیری می‌شد. به‌منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌های آزمایش در روزهای مختلف در هر گروه از آنالیز واریانس برای سنجش‌های مکرر و جهت مقایسه دادهای دو گروه در هر روز از آزمون t با حداقل سطح معنی‌داری $P<۰/۰۵$ استفاده گردید.



شکل شماره ۱- نمونه موج ثبت شده پتانسیل برانگیختگیه بینایی VEP و اجزای آن

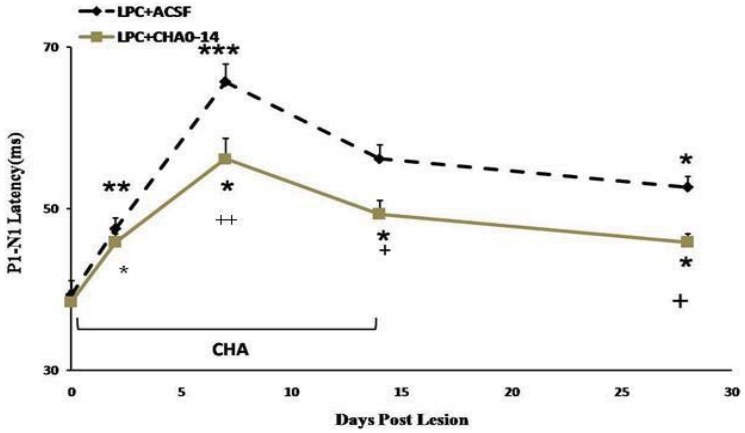
نتایج

مطالعات الکتروفیزیولوژی

از آنجا که زمان تاخیر و دامنه موج‌های N و P، به‌عنوان شاخص دمیلیناسیون و رمیلیناسیون در نظر گرفته می‌شود، هرگاه زمان تاخیر موج P افزایش یافته، و یا دامنه موج آن کاهش یابد دمیلیناسیون صورت گرفته است و هرگاه این میزان تاخیر کم شود و دامنه افزایش یابد و به مقدار آن در گروه کنترل نزدیک شود، رمیلیناسیون رخ داده است (شکل شماره ۱). نتایج نشان داد بیش‌ترین میزان دمیلیناسیون در روز ۷ پس از تزریق لیزولستین اتفاق افتاد و مقدار آن به‌تدریج تا روز ۲۸ کاهش یافت.

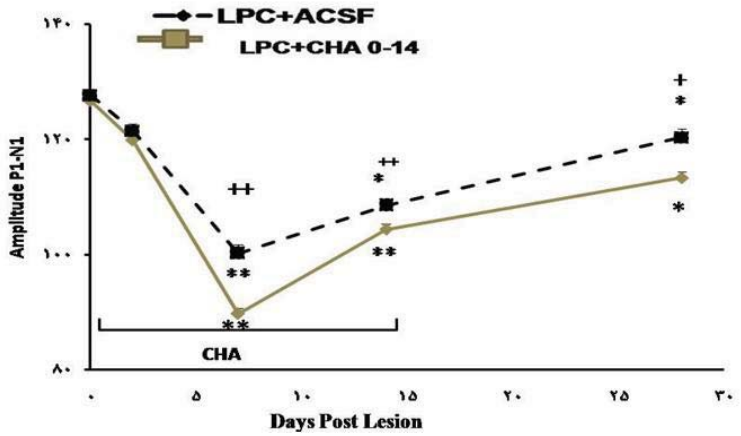
اثر کاربرد CHA در فاز دمیلیناسیون

در طی فاز دمیلیناسیون در گروهی از حیوانات که فقط لیزولستین دریافت کرده بودند زمان تاخیر موج P افزایش و هم‌چنین دامنه موج آن نسبت به ثبت پایه کاهش یافت. تاخیر موج از (ms) ۳۳/۳۹ در روز صفر به (ms) ٦٥/٦٩ در روز ۷ (P=۰/۰۰۱) و سپس در روز ١٤ به (ms) ٥٦/١٧ کاهش یافت. هم‌چنین، دامنه موج از مقدار عددی (um) ١٢٥/٦ میکروولت در روز صفر به (um) ۸۹/٦۷ در روز ۷ (P=۰/۰۱) و سپس در روز ١٤ به (um) ١٠٤/٣٣ (P=۰/۰٥) کاهش یافت. در گروه حیواناتی که علاوه بر لیزولستین، CHA دریافت کرده بودند، از افزایش تاخیر موج P1-N1 (P=۰/۰۱)، (P=۰/۰٥) و (P=۰/۰٥) به‌ترتیب در روزهای ۷، ١٤ و ۲۸) و هم‌چنین کاهش دامنه موج P1-N1 (P=۰/۰۱)، (P=۰/۰۱) و (P=۰/۰٥) به‌ترتیب در روزهای ۷، ١٤ و ۲۸) تا حد معنی‌داری جلوگیری شد. مقدار تاخیر موج از (ms) ۳۸/٥۰ در روز صفر به (ms) ٦٥/١٧ در روز ۷ و سپس در روز ١٤ به (ms) ٤٩/٣٣ کاهش یافت و دامنه موج از مقدار (uv) ١٢٧/٦٦ میلی ولت در روز صفر به (uv) ١٠٠/١٦ در روز ۷ و سپس در روز ١٤ به (uv) ١٠٨/٥ کاهش یافت (نمودارهای شماره ۱ و ۲).



نمودار شماره ۱- مقایسه زمان تاخیر موج P1-N1 ثبت‌های VEP حیوانات گروه‌های مختلف در طی روند آزمایش. گروه‌های مختلف آزمایشی در روزهای صفر و ۲ اختلاف معناداری باهم نداشتند. در روزهای ۷ و ١٤ و ۲۸ پس از تزریق LPC، اختلاف معناداری میان گروه LPC+ACSF و گروه LPC+CHA 0-14 وجود داشت، * تفاوت آماری در مقایسه با روز ۰ همان گروه و + تفاوت آماری در مقایسه با زمان مشابه در گروه LPC + ACSF را نشان می‌دهد. تعداد نمونه‌های هر گروه آزمایشی برابر ٦ بود و CHA طول دوره تزریق روزانه درون بطنی CHA را نشان می‌دهد.

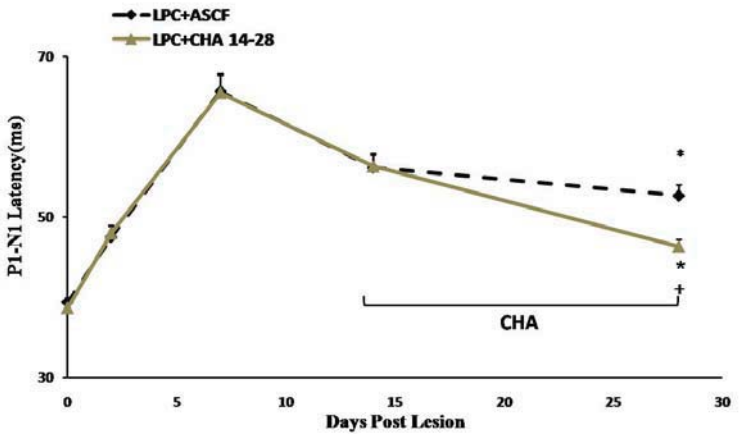
[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-12]



نمودار شماره ۲- مقایسه دامنه جز P1-N1 ثبت‌های VEP حیوانات گروه‌های مختلف در طی روند آزمایش. گروه‌های مختلف آزمایشی در روزهای صفر و ۲ اختلاف معناداری با هم نداشتند. در روزهای ۷ و ١٤ و ۲۸ پس از تزریق LPC، اختلاف معناداری میان گروه LPC+ACSF و گروه LPC+CHA 0-14 وجود داشت. * تفاوت آماری در مقایسه با روز صفر همان گروه و + تفاوت آماری در مقایسه با زمان مشابه در گروه LPC + ACSF را نشان می‌دهد. تعداد نمونه‌های هر گروه آزمایشی برابر ٦ بود و CHA طول دوره تزریق روزانه درون بطنی CHA را نشان می‌دهد.

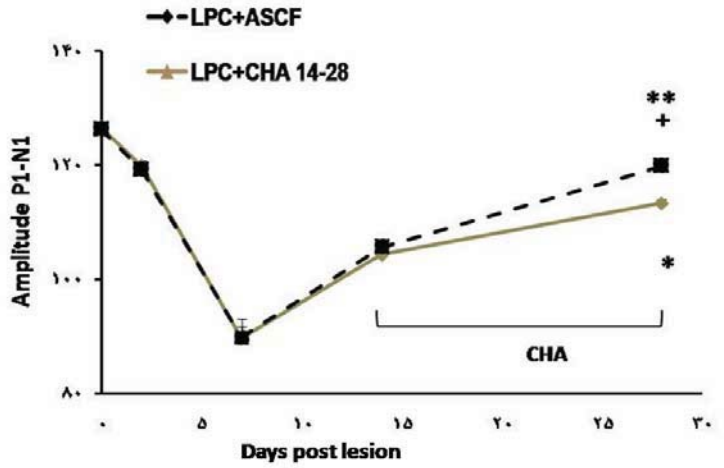
اثر کاربرد CHA در فاز رمیلیناسیون

در طی فاز رمیلیناسیون (از روز ١٤ تا ۲۸) زمان تاخیر موج P کاهش (P<۰/۰۵) و هم‌چنین دامنه موج مذکور تا روز ۲۸ به‌تدریج افزایش (P=۰/۰۱) یافت و به‌میزان کنترل (روز صفر) نزدیک شد. هم‌چنین، CHA قادر بود میزان رمیلیناسیون را براساس هر دو شاخص زمان تاخیر و دامنه موج P افزایش دهد (هر دو P=۰/۰۵). در گروهی که فقط لیزولستین دریافت کرده بود زمان تاخیر از (ms) ٥٦/١٧ میلی ثانیه در روز ١٤ به (ms) ٥٢/٦٧ در روز ۲۸ کاهش یافت، هم‌چنین دامنه موج از مقدار عددی (uv) ١٠٤/٣٣ میکروولت روز ١٤ به مقدار عددی (uv) ١١٣/٣٣ در روز ۲۸ افزایش یافت و در گروهی که CHA دریافت کرده بودند زمان تاخیر از مقدار عددی (ms) ٥٦/٣٣ در روز ١٤ به مقدار عددی (ms) ٤٦/٣٣ در روز ۲۸ کاهش و دامنه موج از مقدار عددی (uv) ١٠٨/٥٣ در روز ١٤ به مقدار عددی ١٢٠/٣٣ (uv) در روز ۲۸ افزایش یافت (نمودارهای ۳ و ٤).



نمودار شماره ۳- اثر کاربرد CHA در طی فاز ترمیم میلین بر زمان تاخیر جز P1-N1 ثبت‌های VEP. CHA در طی روزهای ١٤ تا ۲۸ تزریق شد و مقایسه آماری فقط درروز ۲۸ انجام شد که اختلاف معنی‌داری را نشان داد. * تفاوت آماری در مقایسه با روز صفر همان گروه و + تفاوت آماری در مقایسه با روز ۲۸ گروه LPC + ACSF را نشان می‌دهد. تعداد نمونه‌های هر گروه آزمایشی برابر ٦ بود و CHA طول دوره تزریق روزانه درون بطنی CHA را نشان می‌دهد.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-12]



نمودار شماره ٤ – اثر کاربرد CHA در طی فاز ترمیم میلین بر دامنه جز P1-N1 ثبت‌های VEP. CHA در طی روزهای ١٤ تا ٢٨ تزریق شد و مقایسه آماری فقط در روز ٢٨ انجام شد که اختلاف معنی‌داری را نشان داد. * تفاوت آماری در مقایسه با روز صفر همان گروه و + تفاوت آماری در مقایسه با روز ٢٨ گروه LPC +ACSF را نشان می‌دهد. تعداد نمونه‌های هر گروه آزمایشی برابر ٦ بود و CHA طول دوره تزریق روزانه درون بطنی CHA را نشان می‌دهد.

بحث

مسیر بینایی موش یک مدل خوب جهت مطالعات عملکردی، بیوشیمیایی و سلولی فرایندهای دمیلیناسیون و رمیلینا-سیون ایجاد می‌کند [١٥]. مطالعات قبلی آزمایشگاه ما نیز کارایی ثبت VEP را در برآورد میزان دمیلیناسیون و ترمیم آن به‌خوبی نشان داد [١١]. لذا، در مطالعه حاضر از روش ثبت VEP برای ارزیابی اثر CHA استفاده شد. در این مطالعه کیاسمای بینایی موش صحرایی به‌دلیل اهمیت آن در انتقال اطلاعات بینایی و هم-چنین آسیب مکرر این ناحیه در بیماری ام اس، جهت القای مدل موضعی دمیلیناسیون با لیزولسیتین انتخاب شد. لیزولسیتین با توجه به حساسیت بیشتر اولیگودندروسیت‌ها، در غلظت به‌کار رفته، باعث مرگ سلول‌های میلینه کننده و حل شدن میلین در ناحیه تزریق می‌شود و در سایر سلول‌ها مثل آستروسیت‌ها و نورون‌ها آسیب قابل توجه‌ای ایجاد نمی‌کند [١٦]. این ماده در مطالعات گذشته نیز جهت القای دمیلیناسیون موضعی در نواحی مختلف CNS نظیر طناب نخاعی [١٧]، پایک تحتانی مخچه [١٨]، کورپوس کالوزوم [١٣] و هم‌چنین عصب بینایی [١١] استفاده شده بود. استفاده کلینیکی از ثبت VEP برای تشخیص پاتولوژی‌های بینایی رایج است. به‌علاوه این تکنیک به‌عنوان یک روش حساس برای تعیین تغییرات اولیه در مسیر بینایی در مدل‌های دمیلیناسیون یا MS تایید شده است و روشی مناسب برای بررسی سیستم بینایی در انسان است [١٩]. با استفاده از دو پارامتر زمان تاخیر و دامنه موج‌های P و N، می‌توان مرحله دمیلیناسیون عصب بینایی را از مراحل تخریب اکسونی و رمیلیناسیون آن تمایز داد. از آنجا که زمان تاخیر و دامنه موج‌های N و P، به‌عنوان شاخص دمیلیناسیون و رمیلیناسیون در نظر گرفته می‌شود، هرگاه زمان تاخیر موج P افزایش یابد، یا دامنه موج آن کاهش یابد دمیلیناسیون صورت گرفته است و هرگاه این میزان تاخیر کم شود و دامنه افزایش یابد و به مقدار آن در گروه کنترل نزدیک شود، رمیلیناسیون رخ داده است. هم‌چنین، قطع آکسون‌های مسیر بینایی منجر به کاهش برگشت ناپذیر دامنه موج ثبت شده می‌گردد. در این مطالعه تغییراتی در تاخیر همه اجزای ثبت VEP مشاهده شد ولی به‌دلیل ثبات بیشتر موج P1-N1، زمان تاخیر و دامنه این موج به‌عنوان شاخص هدایت اندازه‌گیری در نظر گرفته شد [٢٠]. در این مطالعه پس از تزریق لیزولستین در ناحیه عصب و کیاسمای بینایی موش صحرایی با از بین رفتن غلاف میلین در اطراف آکسون سرعت هدایت پیام عصبی به قشربینایی کاهش یافت و در نتیجه میزان تاخیر افزایش و دامنه موج P کاهش یافت که این تغییرات در روز هفتم بیش‌تر بود. در روز بیست و هشتم میزان تاخیر کاهش و دامنه افزایش یافت، اما هنوز نسبت به گروه کنترل دارای تغییر معنادار بود. به‌عبارت دیگر طی روزهای ٧ تا ٢٨ مقداری رمیلیناسیون رخ داده است که کامل نبود. برگشت دامنه موج ثبت شده تا نزدیکی حد کنترل در روز ٢٨ در موش‌های تیمار شده با LPC نشان‌دهنده عدم قطع قابل توجه آکسون‌ها بوده و اثر اختصاصی لیزولستین بر سلول‌های میلین‌ساز را در غلظت به‌کار رفته نشان می‌دهد که تناسب مدل مورد استفاده برای مطالعه دمیلیناسیون و رمیلیناسیون را نشان می‌دهد. گزارش‌های قبلی موید این مسئله است که میلین جدید نسبت به قبل دارای غلاف نازک‌تر و کوتاه‌تر است [٢١] و

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-12]

این مسئله در کنار عدم تکمیل رمیلیناسیون می‌تواند علت عدم برگشت کامل تاخیر به حد کنترل باشد. تحقیقات نیز نشان داده است که کارایی فرایند رمیلیناسیون در CNS کامل نیست [۲۲]. به نظرمی‌رسد در موش‌های صحرایی مدل حاضر بیش‌ترین میزان دمیلیناسیون در روز هفتم و پس ازآن رمیلیناسیون آغاز شده است. در ناحیه دمیلینه، سلول‌های الیگودندروسیتی از بین می‌روند و حتی اگر صفحات میلین را دوباره تولید نمایند، نمی‌توانند آرایش موثری را برای ایجاد غلاف میلین در اطراف آکسون ایجادکنند [۲۳]. از سوی دیگر توان مهاجرت سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیتی در ناحیه اطراف آسیب محدود بوده و عملکرد رمیلیناسیون آنها محدود به بخش باریکی در اطراف ناحیه آسیب می‌باشند [۲٤]. در نتیجه فراخوان OPCها از محل آسیب ممکن نیست. دراین حالت تعداد زیادی از پلاک‌های دمیلینه شده به‌طور مزمن دارای کمبود سلول‌های سویه‌های الیگودندروسیتی هستند. هم‌چنین رمیلیناسیون ناقص می‌تواند به‌علت کاهش و یا عدم تمایز OPCها به الیگودندروسیت‌های میلین ساز و یا به‌علت کاهش پاسخ دهی OPCها به فاکتورهای موثر بر تجمع و تمایز آنها و یا به‌دلیل کاهش موثر در بسیج و تمایز باشد [۲۵،۲۱]. علاوه بر OPCها، مغز بزرگسالان دارای یک ظرفیت درون‌زاد از سلول‌های پیش‌ساز عصبی (NSCs) است که دارای پتانسیل تبدیل شدن به سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیتی با ظرفیت میلیناسیون می‌باشند [۳] و این سلول‌ها که ازجمله در نواحی زیر بطنی بطن‌های جانبی متمرکز می‌باشند، توانایی بالایی را جهت مهاجرت و تولید میلین پس از آسیب دارند [۲۵]. شکست در رمیلیناسیون ناحیه آسیب می‌تواند به‌علت نقص در سنتز فاکتورهای رشد برای پیشبرد رمیلیناسیون به‌وسیله NSCs نیز باشد. زنده ماندن، تکثیر و یا تجمع جمعیت درون‌زاد NSCها ممکن است نیازمند بیان بالای فاکتورهای رشد در ناحیه آسیب باشد [۲٦]. به‌منظور بررسی اثر (CHA) بر روی روند دمیلیناسیون و رمیلیناسیون، CHA به‌صورت داخل بطنی با دو الگوی مختلف گردید. در الگوی اول درطی فاز دمیلیناسیون مورد استفاده قرار گرفت و باعث کاهش تغییرات ناشی از تزریق LPC در پارامترهای VEP گردید [۲۵]. بنابراین، به‌نظر می‌رسد CHA از طریق فعال نمودن مکانیزم‌های نروپروتکتیو باعث کاهش میزان آسیب گردد. لذا، در این گروه همان‌طور که انتظار می‌رفت میزان آسیب در روزهای ۷ و ۱٤پس از تزریق LPC کم‌تر بود و در نتیجه روز ۲۸ نیز شدت دمیلیناسیون کم‌تر از گروه کنترل بود. گزارشات قبلی و شواهد مکانیزمی نیز موید این مطلب است [۲۷]. کاربرد CHA در طی فاز رمیلیناسیون (روزهای ۱٤ تا ۲۸) باعث تسریع روند رمیلیناسیون گردید. این اثر می‌تواند باواسطه فراخوان بیشتر سلول‌های بنیادی عصبی و OPCs به محل آسیب و با تکثیر آنها صورت گرفته باشد یا ناشی از افزایش توان میلین‌سازی سلول‌های بنیادی و OPCs مهاجر باشد [۲۵]. طبق گزارشات قبلی نیز آدنوزین از طریق گیرنده A1 و با فسفریلاسیون مسیرهای MEK/ERK و Akt باعث القا تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی در محل آسیب شده که این خود باعث جلوگیری از گسترش دمیلینا‌سیون و افزایش رمیلیناسیون می‌شود [۱۰].

نتیجه‌گیری

به‌نظر می‌رسد استفاده از آگونیست‌های گیرنده آدنوزینی A1 قادر باشد در شرایط القای دمیلیناسیون مانند بیماری ام اس با محافظت از الیگودندروسیت‌ها و هم‌چنین افزایش کارایی NSCs و OPCs در ترمیم میلین به‌عنوان یک استراتژی درمانی در بیماری ام اس مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

داده‌های این مقاله بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد آقای علی اکبر اصغری می‌باشد که در گروه فیزیولوژی دانشگاه تربیت مدرس به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از مسئولین محترم دانشگاه تربیت مدرس که ما را در انجام این تحقیق یاری نموده‌اند، مراتب قدردانی و تشکر خود را اعلام می داریم.

References:

[1] Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian centeral nervous system. ***Physiol Rev*** 2001; 81(2): 871-927.

[2] Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. ***Pharmacol Rev*** 1998 50(3): 413 92.

[3] Zhang SC, Ge B, Duncan ID. Adult brain retains the potential to generate oligodendroglial progenitors with extensive myelination capacity. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 1999; 96(7): 4089-94.

[4] Brinar VV, Petelin Z, Brinar M, Djaković V, Zadro I, Vranjes D. CNS demyelination in autoimmune diseases. ***Clin Neurol Neurosurg*** 2006; 108(3): 318-26.

[5] Hafler DA. Multiple sclerosis. ***J Clin Invest*** 2004; 113: 788-94.

[6] Keirstead HS. Stem cells for the treatment of myelin loss. ***Trends Neurosci*** 2005; 28(12): 677-83.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-12]

[7] Peart JN, Headrick JP. Adenosinergic cardioprotection: multiple receptors, multiple pathways. ***Pharmacol Ther*** 2007; 114(2): 208- 21.
[8] Gotz M, Huttner WB. The cell biology of neurogenesis. ***Nat Rev Mol Cell Biol*** 2005; 6(10): 777–88.
[9] Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. ***Pharmacol Rev*** 2001; 53(4): 527-52.
[10] Hideyuki M, Katsuya K, Mami H, Rumi M, Nobuko T, Fiona M. Activation of Adenosine A1 Receptor Induced Neural Stem Cell Proliferation via MEK/ERK and Akt Signaling Pathways. ***J Neurosci Res*** 2008; 86(13): 2820-8.
[11] Mozafari S, Sherafat MA, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J, Tiraihi T. Visual evoked potentials and MBP gene expression imply endogenous myelin repair in adult rat optic nerve and chiasm following local lysolecithin induced demyelination. ***Brain Res*** 2010; 1351: 50-6.
[12] Picard-Riera N, Decker L, Delarasse C, Goude K, Nait-Oumesmar B, Liblau R, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis mobilizes neural progenitors from the subventricular zone to undergo oligodendrogenesis in adult mice. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2002; 99(20): 13211-6.
[13] Nait-Oumesmar B, Picard-Riéra N, Kerninon C, Baron-Van Evercooren A. The role of SVZ-derived neural precursors in demyelinating diseases: From animal models to multiple sclerosis. ***J Neurol Sci*** 2008; 265(1-2): 26-31.
[14] Paxinos G, Franklin KBJ. The mouse brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed. San Deigo: Academic press; 2004.
[15] Skof RP, Price DL, Stocks A. Electron microscopic autoradiographic studies of gliogenesis in rat optic nerve. I. Cell proliferation. ***J Comp Neurol*** 1976; 169(3): 291-312.
[16] Kotter MR, Setzu A, Sim FJ, Van Rooijen N, Franklin RJ. Macrophage depletion impairs oligodendrocyte remyelination following lysolecithin induced demyelination. ***Glia*** 2001; 35(3): 204-12.
[17] Pavelko KD, van Engelen BG, Rodriguez M. Acceleration in the rate of CNS remyelination in lysolecithin-induced demyelination. ***J Neurosci*** 1998; 18(7): 2498-505.
[18] Lachapelle F, Bechelin C, Moissonnier P, Nait-Oumesmar B, Fontaine D, Baron-Van Evercooren A. Failure of remyelination in the non human primateoptic nerve. ***Brain Pathol*** 2005, 15(3): 198-207.
[19] Hudnell HK, Boyes WK, Otto DA. Rat and human visual evoked potentials recorded under comparable conditions: a preliminary analysis to address the issue of predicting human neurotoxic effects from rat data. ***Neurotoxicol Teratol*** 1990; 12(4): 391-8.
[20] Heckenlively JR, Arden GB. Principle and practice of clinical electrophysiology of vision. 2nd ed. Cambridge: The MIT press; 2006. p. 301-8.
[21] Franklin RJ. Why does remyelination fail in multiple sclerosis? ***Nat Rev Neurosci*** 2002; 3(9): 705-14.
[22] Woodruff RH, Franklin RJ. The expression of myelin basic protein exon 1 and exon 2 containg transcrips during myelination of the neonatal rat spinal cord-an in situ hybridization study. ***J Neurocytol*** 1998, 27(9): 683-93.
[23] Johansson B, Halldner L, Dunwiddie TV, Masino SA, Poelchen W, Gime´nez-Llort L, et al. Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotectionin mice lacking the adenosine A1 receptor. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 2001; 98(16): 9407-12.
[24] Levine JM, Reynolds R, Fawcett JW. The oligodendrocyte precursor cell in health and disease. ***Trends Neurosci*** 2001; 24(1): 39-47.
[25] Decker L, Picard-Riera N, Lachapelle F, Baron-Van Evercooren A. Growth factor treatment promotes mobilization of young but not aged adult subventricular zone precursors in response to demyelination. ***J Neurosci Res*** 2002; 69(6): 763-71.
[26] Murtie JC, Zhou YX, Le TQ, Vana AC, Armstrong RC. PDGF and FGF2 pathways regulate distinct oligodendrocyte lineage responses in experimental demyelination with spontaneous remyelination. ***Neurobiol Dis*** 2005; 9(1-2): 171-82.
[27] Von Lubtize DK. Adenosine a cerebral ischemia: therapeutic future or death of a brave concept ? ***Eru J Pharmacol*** 1999; 371(1): 85-102.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-12]