DOI: 10.48305/jims.v41.i747.1090

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و یکم/شماره‌ی ۷۴۷/هفته‌ی سوم بهمن ۱۴۰۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۸/۲۱ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۵ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۱۱/۲۱

اثرات والپروئیک اسید در پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی القاء شده با کاپریزون

سحر قصوری[۱]، میترا سلیمانی[۲]، ناظم قاسمی[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: یکی از مکانیسم‌های مهم در تخریب پیشرونده‌ی میلین و ایجاد ناتوانی‌های عصبی آپوپتوز سلول‌های الیگودندروسیتی است. مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی معمولاً به دلیل التهابات موضعی و اثرات سمی بعضی از عوامل محیطی ایجاد می‌شود. والپروئیک اسید بدلیل داشتن اثرات متنوع آنتی‌اکسیدانی، ضد آپوپتوزی، ضد التهابی و محافظت‌کنندگی عصبی، قادر است باعث افزایش بقا و تمایز سلولی شود. در مطالعه‌ی حاضر اثرات این ترکیب در پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی در جسم پینه‌ای مغز موش مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در این مطالعه، تعداد ۴۰ عدد موش سوری بصورت تصادفی در چهار گروه شاهد، شم، کاپریزون و والپروئیک اسید /کاپریزون تقسیم شدند. به منظور مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی از ترکیب کاپریزون ۰/۲ درصد استفاده شد. بعلاوه ترکیب والپروئیک اسید بصورت داخل صفاقی، روزانه و با دوز ۳۰۰ mg/kg و به مدت سه هفته استفاده شد. به منظور بررسی مارکرهای ویژه سلول‌های الیگودندروسیتی، از روش‌های ایمونوهیستوشیمی و ریل تایم استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی مارکر Olig2 (Oligodendrocyte transcription factor) و (Myelin oligodendrocyte glycoprotein) Mog در گروه دریافت‌کننده‌ی والپروئیک اسید، نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کاپریزون به شکل معنی‌داری افزایش پیدا کرده است ($P < ۰/۰۵$). همچنین، افزایش بیان ژن‌های ویژه‌ی سلول‌های الیگودندروسیتی در روش Real Time-PCR گزارش شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که والپروئیک اسید، توانایی پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی را دارد و لذا استفاده از این ترکیب می‌تواند راهکاری مناسب، برای پیشگیری از تخریب میلین در بافت عصبی باشد.

واژگان کلیدی: والپروئیک اسید؛ الیگودندروگلیا؛ فاکتور ۲ رونویسی الیگودندروسیتی؛ گلیکوپروتئین میلین–الیگودندروسیت

ارجاع: قصوری سحر، سلیمانی میترا، قاسمی ناظم. **اثرات والپروئیک اسید در پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی القاء شده با کاپریزون.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۴۷): ۱۰۹۵-۱۰۹۰

مقدمه

فاکتورها و عوامل محیطی نظیر عفونت‌های ویروسی، متابولیت‌های فعال و استرس‌های متابولیکی، با تخریب سد خونی مغزی باعث تسهیل ورود سلول‌های لنفوسیتی فعال شده و آنتی‌بادی‌های ضد میلین به درون بافت عصبی می‌شوند. سیتوکین‌های پیش‌التهابی نظیر TNFα و اینترفرون گاما، توسط لنفوسیت‌های T سنتز می‌شوند و این عوامل باعث مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی و آسیب به بافت میلین می‌شوند (۱). با تخریب میلین آکسولما نسبت به عوامل محلول نظیر سیتوکین‌ها و پروتئازها حساس شده و آسیب آکسونی منجر به بروز ناتوانی‌های عصبی می‌شود. مکانیسم‌های متعددی در پیشبرد ترمیم میلین آسیب دیده نقش دارند. از جمله این مکانیسم‌ها می‌توان به سرکوب پاسخ‌های ایمنی و استفاده از عوامل نوروتروفینی در جهت پیشبرد تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت اشاره کرد (۲). نوروتروفین‌ها و عوامل محافظت‌کننده‌ی عصبی با داشتن اثراتی نظیر محافظت‌کنندگی نورونی، آنتی‌اکسیدانی و ضد آپوپتوزی قادر هستند که جمعیت نورون‌ها و سلول‌های نوروگلیا را افزایش دهند (۲).

والپروئیک اسید (Valproic acid) VPA، نوعی اسید چرب با

۱- استادیار، مرکز توسعه‌ی پژوهش‌های بالینی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

۲- استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: ناظم قاسمی: دانشیار، دانشکده‌ی پزشکی، گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: n_ghasemi@med.mui.ac.ir

زنجیره کوتاه است و در مطالعات مختلف اثرات محافظت کنندگی عصبی، آنتی‌اکسیدانی، ضد آپوپتوزی و ضد التهابی آن به اثبات رسیده است (۳-۶). اثرات محافظت‌کنندگی عصبی والپروئیک اسید با واسطه‌ی مهار GSK3-β و از طریق مسیر سیگنالینگ Wnt می‌باشد. این ترکیب با اثر بر GSK3-β و مهار فسفریلاسیون β-کاتنین قادر به افزایش بیان ژن‌های ضد آپوپتوز و همچنین افزایش رونویسی فاکتورهای رشد می‌شود (۷). نتایج مطالعات قبلی نشان داده است که β-کاتنین نقشی کلیدی در محافظت عصبی دارد (۸، ۹).

Chen و همکاران در سال ۲۰۱۴ در مطالعه‌ی خود نشان دادند که استفاده از والپروئیک اسید می‌تواند موجب بهبود میلین‌سازی مجدد و افزایش تعداد آکسون‌های میلینه شود (۱۰). لذا با توجه به عملکرد وسیع والپروئیک اسید در حفاظت از بافت عصبی، بررسی اثرات این ترکیب در پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی القاء شده با کاپریزون در جسم پینه‌ای مغز موش ضرورت انجام این مطالعه بود.

روش‌ها

پژوهش حاضر در سال ۱۴۰۱ و در دانشکده‌ی پزشکی اصفهان بر روی ۴۰ عدد موش سوری ماده نژاد C57BL/6 با وزن ۲۵-۲۰ گرم انجام شد. کلیه‌ی مراحل انجام کار مطابق با دستورالعمل‌های کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. بدین منظور موش‌ها به صورت تصادفی در چهار گروه شاهد، شم، کاپریزون و والپروئیک اسید/کاپریزون قرار گرفتند. در ادامه به منظور مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی از ترکیب کاپریزون ۰/۲ درصد استفاده شد (۱۱). بعلاوه ترکیب والپروئیک اسید بصورت داخل صفاقی، روزانه و با دوز ۳۰۰ mg/kg و به مدت سه هفته استفاده شد (۱۲). قابل ذکر است که در گروه شم بجای والپروئیک اسید از نرمال‌سالین بصورت داخل صفاقی استفاده شد. با تزریق داخل صفاقی ترکیب کتامین/زایلزین، به موش‌ها بیهوشی عمیق داده شد و با استفاده از PBS سرد و پارافرمالدهید ۴ درصد سرد و به روش پرفیوژن قلبی، مغز آن‌ها فیکس گردید. نیمی از نمونه‌ها جهت بررسی ژن‌های ویژه سلول‌های الیگودندروسیت در دمای ۷۰- درجه قرار داده شد. مابقی نمونه‌ها بعد از ثبوت بافتی و تهیه‌ی مقاطع پارافینه با ضخامت ۵ میکرومتر جهت بررسی‌های ایمونوهیستوشیمیی مورد استفاده قرار گرفت.

روش ایمونوهیستوشیمی جهت بررسی مارکرهای Olig2 و Mog: بدین منظور از مقاطع پارافینی با ضخامت ۵ میکرومتر استفاده شد. در ابتدا با استفاده از بافر سیترات، بازیابی آنتی‌ژن‌ها انجام شد. به منظور بلاک کردن آنتی‌ژن‌های غیر اختصاصی از سرم آلبومین بزی ۱۰ درصد رقیق شده در PBS به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق و در محفظه مرطوب استفاده شد. در ادامه از آنتی‌بادی‌های اولیه (abcam) Anti Mog- Antibody و Anti-Olig-2 Antibody به مدت یک شبانه روز، در محیط مرطوب و در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد استفاده شد. پس از شستشوی لام‌ها، انکوبه کردن با آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه شده با FITC به مدت یک ساعت انجام شد. در نهایت رنگ‌آمیزی هسته با استفاده از DAPI به مدت ۲ دقیقه انجام گرفت و سلول‌ها با استفاده از میکروسکوپ فلورسنت (Olympus BX51, Japan) مورد بررسی قرار گرفتند (۱۳). به منظور تعیین درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی مارکرهای Olig2 و Mog، تعداد ۲۰۰ سلول در چند فیلد به شکل تصادفی شمارش شد و میانگین درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی هر مارکر گزارش گردید. لازم به ذکر است که کلیه‌ی بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی سه بار تکرار شد.

تکنیک Real time RT-PCR: بررسی میانگین بیان ژن‌های ویژه سلول‌های الیگودندروسیتی شامل Olig2 و Mog با استفاده از تکنیک Real time RT-PCR انجام شد. بدین منظور ابتدا جسم پینه‌ای مغز موش‌ها جداسازی شد و RNA بافتی با استفاده از RNeasy mini Kit و بر اساس دستورالعمل ارائه شده و طبق روش مطالعه‌ی قبلی (۱۴) استخراج گردید. در ادامه با استفاده از کیت DNase set (شرکت Qiagen) و بر اساس دستورالعمل آن شرکت، RNA استخراج شده عاری از DNA گردید. در ادامه به منظور سنتز CDNA، RevertAid™ First StrandcDNA Synthesis Kit استفاده شد. اندازه‌گیری میزان بیان ژن‌های Olig2 و Mog با استفاده از پرایمرهای طراحی شده و برنامه‌ی مخصوص دستگاه PCR انجام گرفت. لازم به ذکر است که از ژن β-actin به عنوان ژن رفرانس (Housekeeping) استفاده شد.

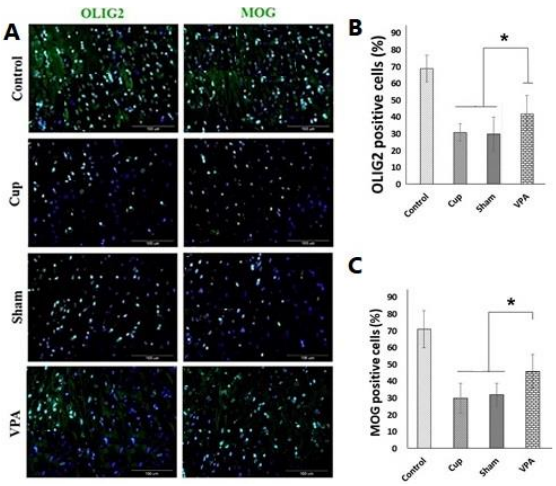
تجزیه و تحلیل آماری: مقایسه‌ی میانگین داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) و با کمک آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه انجام شد. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده و P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

این مقاله با کد ۱۳۹۹.۹۲۵ اخلاق در پژوهش در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است.

یافته‌ها

بررسی مارکرهای Olig2 و Mog در تکنیک ایمونوهیستوشیمی: مقایسه‌ی میانگین درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی مارکرهای Olig2 و Mog نشان داد که در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کاپریزون نسبت به سایر گروه‌ها جمعیت سلولی به شکل معنی‌داری کاهش یافته است. علاوه بر این در گروه دریافت‌کننده والپروئیک اسید درصد سلول‌های

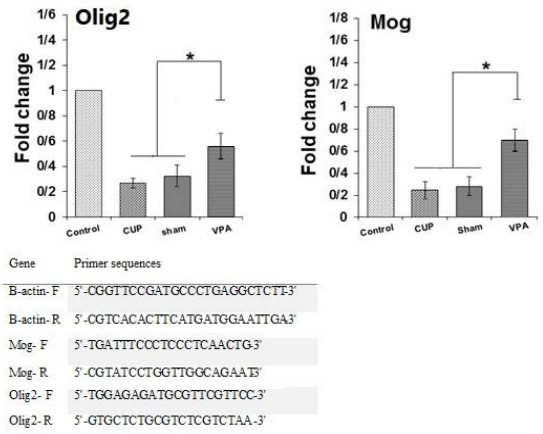
بیان‌کننده‌ی این مارکرها نسبت به گروه کاپریزون به شکل معنی‌داری بیشتر می‌باشد ($P \leq ۰/۰۵$) (شکل ۱).



شکل ۱. بررسی مارکرهای Olig2 و در Mog در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی. در گروه دریافت‌کننده‌ی والپروئیک اسید میانگین درصد سلول‌های بیان کننده مارکرهای Olig2 و Mog نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کاپریزون به شکل معنی‌داری بیشتر می‌باشد ($P \leq ۰/۰۵$).

تکنیک Real time RT-PCR و بررسی بیان ژن Olig2 و Mog

مقایسه‌ی میانگین بیان ژن‌های Olig2 و Mog در گروه‌های مختلف نشان داد که میزان بیان mRNA مربوط به ژن‌های Olig2 و Mog در گروه دریافت‌کننده‌ی والپروئیک اسید نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کاپریزون به شکل معنی‌داری بیشتر بوده و در راستای نتایج حاصل از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی می‌باشد ($P \leq ۰/۰۵$) (شکل ۲).



Gene	Primer sequences
B-actin- F	5'-CGGTTCCGATGCCCTGAGGCTCTT-3'
B-actin- R	5'-CGTCACACTTCATGATGGAATTGA3'
Mog- F	5'-TGATTTCCCTCCCTCAACTG-3'
Mog- R	5'-CGTATCCTGGTTGGCAGAAT3'
Olig2- F	5'-TGGAGAGATGCGTTCGTTCC-3'
Olig2- R	5'-GTGCTCTGCGTCTCGTCTAA-3'

شکل ۲. بیان ژن‌های Mog و Olig2 در گروه‌های مختلف. میانگین بیان ژن‌های Olig2 و Mog در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کاپریزون نسبت به سایر گروه‌ها کمتر و در گروه دریافت‌کننده‌ی والپروئیک اسید به شکل معنی‌داری بیشتر می‌باشد($P \leq ۰/۰۵$).

بحث

مهم‌ترین ویژگی مشترک مابین بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی بافت عصبی، حذف تعداد زیادی از سلول‌های‌عصبی و سلول‌های پشتیبان است. استفاده از ترکیبات محافظت‌کننده عصبی به دلیل داشتن اثرات بیولوژیکی مختلف یک استراتژی امیدوارکننده‌ای را در درمان این بیماری‌ها بوجود آورده است. در این بین، نقش عوامل محافظت‌کننده‌ی عصبی در مهار آپوپتوز سلولی به منظور حفظ جمعیت سلول‌های نوروگلیا و نورون‌ها بسیار حائز اهمیت می‌باشد. با اتصال عوامل رشد به رسپتورهای تیروزین کینازی ویژه، فعالیت‌های درون سلولی شامل همودایمریزیشن، فسفوریلاسیون و مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی آغاز می‌شود که در تنظیم بقاء سلولی، تکثیر، تمایز و مهاجرت سلولی نقش دارند (۲).

والپروئیک اسید نوعی ترکیب محافظت‌کننده‌ی عصبی، اثرات مختلف ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد آپوپتوزی دارد و در درمان بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی بافت عصبی مورد توجه خاص قرار گرفته است (۳-۶). در مطالعه‌ی حاضر، با استفاده از کاپریزون که نوعی شلاتور مس می‌باشد مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی القاء شد و اثرات والپروئیک اسید در پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی مورد بررسی قرار گرفت. همانطوری که در تصاویر ایمونوهیستوشیمی مشاهده می‌شود (شکل ۱)، در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کاپریزون، میانگین درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی مارکرهای Olig2 و Mog کاهش قابل توجهی داشته است. در توجیه این موضوع می‌توان گفت که کاپریزون با واسطه‌ی مهار سیتوکروم اکسیداز و مونوآمین اکسیداز میتوکندریایی، چرخه‌ی تولید انرژی در سلول‌های الیگودندروسیتی را دچار اختلال کرده است و مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی این سلول‌ها را رقم زده است. در راستای این مطالعه Bakhtiari و همکاران در سال ۲۰۲۳ نشان دادند که استفاده از کاپریزون علاوه بر تخریب بافت میلین، قادر است جمعیت سلول‌های الیگودندروسیتی را نیز کاهش دهد (۱۳). علاوه بر این، مقایسه‌ی میانگین درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی این مارکرها در گروه‌های مختلف نشان داد که در گروه دریافت‌کننده‌ی والپروئیک اسید نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کاپریزون افزایش معنی‌داری وجود دارد. در توجیه این نتایج می‌توان گفت که والپروئیک اسید از طریق تأثیر بر مسیرهای سیگنالینگ سلولی نظیر Wnt/GSK3-β و با تغییر بیان برخی از ژن‌ها، توانسته است از مرگ الیگودندروسیت‌ها پیشگیری کند (۱۵).

در مطالعه‌ی حاضر، مشاهده شد که میزان بیان ژن‌های Olig2 و Mog در گروه دریافت‌کننده‌ی والپروئیک اسید به صورت معنی‌داری نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کاپریزون بالاتر بوده است که در

راستای نتایج ایمونوهیستوشیمی می‌باشد. در توجیه این مسأله می‌توان گفت کـه والپروئیـک اسـید احتمـالاً از طریـق مهـار فسفوریلاسـیون β-catenin باعث افزایش بیان ژن‌های الیگودندروسـیتی شـده اسـت. همسو با نتایج مطالعه‌ی حاضر، Ghosouri و همکاران در سال ۲۰۲۳ نیز نشان دادند که استفاده از کاپریزون علاوه بر تخریـب میلـین قـادر است جمعیت سلول‌های الیگودندروسیتی را در مدل حیـوانی بیمـاری اماس کاهش دهد. علاوه بر این، نتایج نشان داد کـه کـاهش جمعیـت الیگودندروسیت‌ها به دنبال استفاده از سلول‌های بنیـادی و والپروئیـک اسـید افـزایش معنـی‌داری داشـته اسـت (۱۶). افـزایش غلظـت سیتوپلاسمی β-catenin و انتقال این عامل به درون هسته، منجـر بـه بروز یکسری فعالیت‌های بیولوژیکی می‌شود که از جمله آن مـی‌تـوان بـه افـزایش بیـان ژن‌هـای ضـد آپوپتـوزی و تحریـک رونویسـی از فاکتورهای رشد اشاره کرد (۸، ۹). همسو بیا نتایج مطالعـه‌ی حاضـر، نتـایج مطالعـه‌ای در سـال ۲۰۲۱ نشـان داد کـه β-catenin از طریـق فعال‌سازی مسـیر سـیگنالینگ Wnt/β-catenin قـادر اسـت آپوپتـوز سلول‌های سرطانی را افزایش دهد (۱۷).

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصله از این مطالعه می‌توان گفت که والپروئیک اسید، با داشتن اثرات محافظت‌کنندگی عصبی و از طریـق اثـر بـر مسـیرهای سـیگنالینگ سـلولی، باعـث افـزایش بیـان ژن‌هـای مـرتبط بـا الیگودندروسـیت‌هـا مـی‌شـود و لـذا بـا حفـظ جمعیـت سـلول‌هـای الیگودندروسیتی می‌توانـد باعـث پیشـگیری از تخریـب میلـین و بهبـود عملکرد عصبی شود.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتـرای تخصصـی علـوم تشریحی (۳۹۹۸۳۱) مصوب معاونت محترم پژوهشی دانشـگاه علـوم پزشکی اصفهان است. بدین‌وسیله از معاونت مذکور تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. Cell J 2017; 19(1): 1-10.
2. Skaper SD. Neurotrophic factors: an overview. Methods Mol Biol 2018; 1727: 1-17.
3. Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, et al. Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences. Curr Neuropharmacol 2019; 17(10): 926-46.
4. Duan Q, Li S, Wen X, Sunnassee G, Chen J, Tan S, et al. Valproic acid enhances reprogramming efficiency and neuronal differentiation on small molecules staged-induction neural stem cells: suggested role of mTOR signaling. Front Neurosci 2019; 13: 867.
5. Bebitoğlu BT, Oğuz E, Acet G. Effect of valproic acid on oxidative stress parameters of glutamate-induced excitotoxicity in SH-SY5Y cells. Exp Ther Med 2020; 20(2): 1321-8.
6. Uzel G, Oylumlu E, Durmus L, Ciraci C. Duality of valproic acid effects on inflammation, oxidative stress and autophagy in human eosinophilic cells. Int J Mol Sci 2023; 24(17): 13446.
7. Karimi Z, Zarifkar A, Dianatpour M, Mirzaei E, Dara M, Aligholi H. Nanosilibinin ameliorates anxiety, learning impairment and Wnt-β catenin related genes expression deficits in zebrafish model of Autism Spectrum Disorder. [Online]. [cited 2022 Aug 22]; Avilable from: URL: https://assets.researchsquare.com/files/rs-1980576/v1/386b2575-e53a-48f8-aeda-6165775bff59.pdf?c=1663626571
8. Liu Y, Hao S, Yang B, Fan Y, Qin X, Chen Y, et al. Wnt/β-catenin signaling plays an essential role in α7 nicotinic receptor-mediated neuroprotection of dopaminergic neurons in a mouse Parkinson's disease model. Biochem Pharmacol 2017; 140: 115-23.
9. Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée JN. Effects of cannabidiol interactions with Wnt/β-catenin pathway and PPARγ on oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 2017; 49(10): 853-66.
10. Chen L, Cui X, Wu Z, Jia L, Yu Y, Zhou Q, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells pretreated with valproic acid in rats with an acute spinal cord injury. Biosci Trends 2014; 8(2): 111-9.
11. Ghosouri S, Soleimani M, Bakhtiari M, Ghasemi N. Evaluation of in vivo lithium chloride effects as a GSK3-β inhibitor on human adipose derived stem cells differentiation into oligodendrocytes and re-myelination in an animal model of multiple sclerosis. Mol Biol Rep 2023; 50(2): 1617-25.
12. Azuchi Y, Kimura A, Guo X, Akiyama G, Noro T, Harada C, et al. Valproic acid and ASK1 deficiency ameliorate optic neuritis and neurodegeneration in an animal model of multiple sclerosis. Neurosci Lett 2017; 639: 82-7.
13. Bakhtiari M, Ghasemi N, Salehi H, Amirpour N, Kazemi M, Mardani M. Evaluation of Edaravone effects on the differentiation of human adipose derived stem cells into oligodendrocyte cells in multiple sclerosis disease in rats. Life Sci 2021; 282: 119812.
14. Mardani M, Ganji R, Ghasemi N, Kazemi M, Razavi S. Impact of intraventricular human adipose-derived stem cells transplantation with pregnenolone treatment on remyelination of corpus callosum in a rat model of multiple sclerosis. Cell J 2022; 24(12): 748-56.

15. Vecera CM, Jones G, Chong AC, Ruiz AC, Rong C, Soares JC, et al. Intracellular signaling cascades in bipolar disorder. In: Machado-Vieira R, SoaresJ, editors. Biomarkers in bipolar disorders. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science; 2022. p. 31-47.

16. Ghosouri S, Bakhtiari M, Mitra S, Ghasemi N. Valproic acid effects on human adipose-derived stem cell differentiation into oligodendrocytes and improved remyelination in a mouse model of Multiple Sclerosis. Int J Dev Biol 2023; 67(3): 101-8.

17. Trejo-Solis C, Escamilla-Ramirez A, Jimenez-Farfan D, Castillo-Rodriguez RA, Flores-Najera A, Cruz-Salgado A. Crosstalk of the Wnt/β-catenin signaling pathway in the induction of apoptosis on cancer cells. Pharmaceuticals (Basel) 2021; 14(9): 871.

DOI: *10.48305/jims.v41.i747.1090*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 41, No. 747, 3rd Week, February 2024**

Received: 12.11.2023 Accepted: 25.01.2024 Published: 10.02.2024

Effects of Valproic Acid in Preventing Cuprizone-Induced Oligodendrocyte Cell Death

Sahar Ghosouri[1], Mitra Soleimani[2], Nazem Ghasemi[3]

Original Article

Abstract

Background: Oligodendrocyte apoptosis is one of the principal mechanisms in progressive myelin destruction and the development of neurological disabilities. The oligodendrocyte cell death is usually caused by local inflammation and the toxic effects of some environmental factors. Valproic acid can increase cell survival and differentiation due to its diverse antioxidant, anti-apoptotic, anti-inflammatory, and neuroprotective effects. In the present study, the effects of this compound were investigated in preventing oligodendrocyte cell death in the mouse brain corpus callosum.

Methods: In this study, 40 mice were randomly divided into four groups: control, sham, cuprizone, and valproic acid/cuprizone. To kill oligodendrocyte cells, 0.2% caprizone compound was used. In addition, the combination of valproic acid was used intraperitoneally, daily with a dose of 300 mg/kg, and for three weeks. immunohistochemical and real-time methods were used to investigate the specific markers of oligodendrocyte cells.

Findings: The results showed that the percentage of cells expressing Oligodendrocyte transcription factor (Olig2) and Myelin oligodendrocyte glycoprotein (Mog) markers increased significantly in the group that received valproic acid compared to the groups that received cuprisone ($P < 0.05$). Also, an increase in the expression of oligodendrocytes-specific genes was reported in the Real Time-PCR method.

Conclusion: The results of this study showed that valproic acid can prevent oligodendrocyte cell death, therefore, the use of this compound can be a suitable solution to prevent the destruction of myelin in nerve tissue.

Keywords: Valproic acid; Oligodendroglia; Oligodendrocyte Transcription Factor 2; Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein

Citation: Ghosouri S, Soleimani M, Ghasemi N. **Effects of Valproic Acid in Preventing Cuprizone-Induced Oligodendrocyte Cell Death.** J Isfahan Med Sch 2024; 41(747): 1090-5.

1- Assistant Professor, Clinical Research Development Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran
2- Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Nazem Ghasemi, Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: n_ghasemi@med.mui.ac.ir