DOI: 10.48305/jims.v43.i821.0743

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و سوم/شماره‌ی ۸۲۱/هفته‌ی اول شهریور ۱۴۰۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۰ تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۶/۰۸

بررسی اثرات فیستین بر سطح سرمی ایمونوگلوبولین G و حفظ وضعیت حرکتی تعادلی موش، مدل توکسیک تخریب بافت میلین

آرمینا بهادر [۱]، ابراهیم اسفندیاری [۲]، ناظم قاسمی [۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مکانیسم‌های مولکولی مشترکی در پاتوژنز بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی نورونی دخالت دارند. به منظور درمان این بیماری‌ها، معمولاً از ترکیباتی استفاده می‌شودکه به طور همزمان بتوانند چندین مکانیسم مولکولی را تحت تأثیر قرار دهند. در مطالعه‌ی حاضر، اثرات فیستین بر سطح سرمی ایمونوگلوبولین G و حفظ وضعیت حرکتی تعادلی موش سوری مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در این مطالعه ۲۰ عدد موش سوری C57BL/6 بصورت تصادفی در ۵ گروه شامل گروه‌های کنترل، شم، کاپریزون، فیستین و کاپریزون/فیستین تقسیم شدند. اختلال در وضعیت حرکتی تعادلی موش‌ها با استفاده از Cuprizone القاء شد. در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیستین، این ترکیب به میزان ۲۰ mg/kg روزانه و بصورت داخل صفاقی تزریق شد. ارزیابی سطح سرمی ایمونوگلوبولین G با استفاده از روش ELISA و بررسی وضعیت حرکتی تعادلی موش‌ها با استفاده از آزمون هنگینگ وایر انجام گرفت. در نهایت داده‌ها با استفاده از آزمون One Way ANOVA آنالیز شدند.

یافته‌ها: میانگین بیان فاکتور IgG در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیستین نسبت به گروه کاپریزون کاهش معنی‌داری داشت ($P \leq ۰/۰۱$)، همچنین میانگین نمره‌ی آزمون هنگینگ وایر در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیستین نسبت به گروه کاپریزون، افزایش معنی‌داری داشت($P \leq ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: مواجهه با ترکیبات سمی نظیر کاپریزون می‌تواند منجر به افزایش بیان IgG و ایجاد مشکلات حرکتی تعادلی شود. لذا، استفاده از فلاونوئیدهایی نظیر فیستین که اثرات تعدیل‌کنندگی ایمنی، آنتی‌اکسیدانی و محافظت‌کنندگی نورونی آن به اثبات رسیده است می‌تواند نقشی مهم در کاهش این عوارض داشته باشد.

واژگان کلیدی: فیستین؛ ایمونوگلوبولین g؛ کاپریزون

ارجاع: بهادر آرمینا، اسفندیاری ابراهیم، قاسمی ناظم. **بررسی اثرات فیستین بر سطح سرمی ایمونوگلوبولین G و حفظ وضعیت حرکتی تعادلی موش، مدل توکسیک تخریب بافت میلین.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۲۱): ۷۴۳- ۷۴۸.

مقدمه

در پیرامون زندگی انسان عوامل خارجی متعددی وجود دارند که با داشتن آنتی‌ژن‌های هسته‌ای مشابه با پروتئین‌های پایه میلین و گلیکوپروتئین‌های مرتبط با میلین، قادر به فعال کردن سلول‌های ایمنی و تخریب غلاف میلین می‌باشند. از جمله این عوامل می‌توان به عوامل ویروسی و باکتریایی نظیر ویروس اپشتین بار، ویروس هرپس انسانی نوع ٦ و پنومونی مایکوپلاسما (۱)، سیگار کشیدن (۲)، کمبود ویتامین‌ها و بویژه ویتامین D (۳)، رژیم غذایی ناسالم (٤) و قرار گرفتن در معرض اشعه‌ی ماوراء بنفش اشاره کرد (۵).

در حال حاضر، شواهد نشان می‌دهد که این عوامل قادر هستند به نورون ها و الیگودندروسیت‌ها آسیب برساند. تخریب پروتئین پایه میلین و آسیب آکسون و همچنین فعال شدن سلول‌های میکروگلیا و تهاجم لنفوسیت به سیستم عصبی مرکزی شرایط تخریب بافت میلین را فراهم می‌کند (٦). در پژوهش‌های اخیر معمولاً از مدل‌های حیوانی جهت بررسی نقش عوامل محیطی مؤثر در مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی و تخریب بافت میلین و همچنین نقش عوامل نوروتروفیک در پیشگیری از آسیب‌های بافت عصبی استفاده می‌شود (۷، ۸). از جمله این ترکیبات می‌توان به ترکیب کاپریزون اشاره کرد.

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده‌ی پزشکی،گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- دانشیار، دانشکده‌ی پزشکی، گروه علوم تشریحی، 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

کاپریزون یا اسید اگزالیک بیس، یک عامل کلات کننده‌ی مس می‌باشد که برای غلاف میلین نوعی ترکیب سمی محسوب می‌شود. تخریب میلین ناشی از کاپریزون یک مدل ساده برای بررسی پاسخ‌های التهابی ذاتی مغز، همراه با فرایندهای تخریب و بازسازی میلین می‌باشد. مشخصه ضایعاتی که کاپریزون ایجاد می‌کند، اختلال در عملکرد الیگودندروسیت است. در طی تخریب میلین ناشی از کاپریزون، آپوپتوز الیگودندروسیت‌ها سه روز پس از قرار گرفتن در معرض کاپریزون اتفاق می‌افتد. مکانیسم دقیق مرگ الیگودندروسیت به طور کامل شناخته نشده است، اما این ترکیب می‌تواند از طریق اختلال در عملکرد آنزیم‌های میتوکندری باعث ایجاد استرس متابولیک در الیگودندروسیت‌ها شود (۷) و موجب تشدید دمیلیناسیون در نتیجه کاهش سلول‌های B شود (۹). فیستین از رایج‌ترین و فعال‌ترین فلاونوئیدهایی است که دارای اثرات بالقوه محافظت‌کننده‌ی عصبی است (۱۰، ۱۱).

در مطالعات مختلف گزارش شده است که فیستین یادگیری و حافظه را تقویت می‌کند. بعلاوه مرگ سلولی مرتبط با پیری عصبی را کاهش می‌دهد و همچنین استرس اکسیداتیو را سرکوب می‌کند (۱۰، ۱۲). فیستین با فعالیت ضد التهابی قوی قادر است از التهاب مزمن جلوگیری کند و بیان آنزیم‌های سیکلواکسیژناز، را مسدود می‌کند و همچنین سنتز پروستاگلاندین و لکوترین را مهار می‌کند. فیستین در تنظیم مسیرهای سیگنالینگ ناشی از فاکتور نوروتروفیک نقشی کلیدی را بازی می‌کند. این ماده به عنوان یک ترکیب محافظت‌کننده عصبی عمل می‌کند و از مرگ سلولی ناشی از اکسیتوز/فروپتوز جلوگیری می‌کند.

لذا با توجه به طیف وسیع عملکرد فیستین و به لحاظ این که می‌تواند به شکل مستقیم نقش حفاظت‌کنندگی نورونی، ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی داشته باشد، بررسی اثرات آن بر سطح سرمی ایمونوگلوبولین G و حفظ وضعیت حرکتی تعادلی موش در مدل توکسیک تخریب بافت میلین می‌تواند گامی در جهت رفع مشکلات ایجاد شده در بیماری‌های نورودجنرتیو باشد.

روش‌ها

گروه‌بندی

این مطالعه‌ی تجربی در دانشکده‌ی پزشکی اصفهان و در سال ۱۴۰۳ انجام شد و تمام روش‌های آزمایشگاهی و مراقبت‌های حیوانی طبق قوانین کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان رعایت گردید. در این مطالعه تعداد ۲۰ عدد موش سوری ماده، نژاد C57BL/6 با وزن ۲۵ – ۲۰ گرم بصورت تصادفی در ۵ گروه ٤تایی شامل گروه‌های کنترل، شم، کاپریزون، فیستین و کاپریزون/فیستین تقسیم شدند و یک هفته قبل از شروع مطالعه در شرایط غذایی و محیطی استاندارد نگهداری شدند.

به منظور القاء مشکلات حرکتی تعادلی، موش‌ها به مدت چهار هفته با استفاده از Cuprizone با دوز ٤۰۰ mg/kg/day محلول در ۲۰۰ میکرولیتر روغن ذرت، گاواژ شدند. در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیستین، فیستین به میزان ۲۰ mg/kg بصورت روزانه تزریق داخل صفاقی شد و در گروه فیستین کاپریزون این عمل با فاصله‌ی زمانی از کاپریزون انجام گرفت. در طول مطالعه جهت بررسی وضعیت حرکتی تعادلی موش‌ها، از آزمون هنگینگ وایر استفاده گردید.

آزمون هنگینگ وایر (Hanging Wire Test)

به منظور مقایسه بهبود عملکرد حرکتی تعادلی در گروه‌های مختلف از تست رفتاری هنگینگ وایر استفاده شد. بدین منظور حیوان از یک سیم فلزی (به طول ۳۵ سانتی‌متر و قطر ۲ میلی‌متر) آویزان شد و نمره‌ی تأخیر در افتادن (سقوط) در مدت زمان ۵ دقیقه ثبت گردید (۱۳، ١٤). در این روش موش‌هایی که قبل از اتمام ۵ دقیقه سقوط کردند، تا دوبار دیگر روی سیم قرار گرفتند و بیشترین زمان آویزان ماندن موش‌ها در مدت زمان ۵ دقیقه ثبت گردید. این آزمون از یک هفته قبل از شروع گاواژ حیولنات با کاپریزون تا انتهای مطالعه به صورت هفتگی انجام گرفت.

تکنیک ELISA و بررسی سطح سرمی IgG

به منظور بررسی میزان پروتئین IgG از روش الیزا استفاده گردید. در پایان مطالعه و به منظور بررسی سطح سرمی IgG، بعد از بیهوشی عمومی با استفاده از تزریق داخل صفاقی ترکیب کتامین و زایلازین نمونه‌ی خون از دهلیز راست موش‌ها گرفته شد و بعد از سانتریفوژ و جمع‌آوری سرم خون مراحل انجام الیزا مطابق با روش ارایه شده توسط شرکت سازنده‌ی کیت انجام گرفت. بدین منظور مقدار ۵۰ میکرولیتر از محلول‌های استاندارد در همه چاهک‌ها بجز چاهک مربوط به بلانک اضافه گردید. در ادامه ۵۰ میکرولیتر از نمونه سرم به هر یک از چاهک‌ها اضافه شد و به مدت ۵۰ دقیقه در دمای اتاق، بر روی یک شیکر با دور ۲۰۰ دور در دقیقه قرار داده شد. سپس محلول موجود در هر چاهک آسپیره شد و با استفاده از بافر شستشو، شستشوی چاهک‌ها سه دفعه انجام گرفت. سپس ۵۰ میکرولیتر از آنتی‌بادی کونزوگه به هر چاهک (بجز چاهک بلانک) اضافه شد و بعد از پوشاندن با سیلر پلیت به مدت ۵۰ دقیقه در دمای اتاق، بر روی یک شیکر با دور ۲۰۰ دور در دقیقه قرار داده شد. فرایند آسپیراسیون/شستشو مشابه مرحله قبل تکرار گردید. در ادامه ۵۰ میکرولیتر از محلول HRP-Avidin به تمامی چاهک‌ها (بجز بلانک)اضافه گردید و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق، بر روی شیکر با دور ۲۰۰ دور در دقیقه قرار داده شد. فرایند آسپیراسیون/شستشو مشابه مرحله قبل ۵ بار تکرار گردید. سپس ۵۰ میکرولیتر از محلول سوبسترا به هر چاهک اضافه گردید و با سیلر Plate جدید پوشانده

شـد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه‌ی سـانتی‌گراد و دور از نور انکوبه شد. نهایتاً ۵۰ میکرولیتر محلول توقف به هر چاهک اضافه شـد و با استفاده از میکروپلیت خوان، میزان پروتیین موجود در نمونه را در طول موج ٤٥٠ نانومتر اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسـخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY)، آزمون آنالیز واریانس One way ANOVA و تست تعقیبی Tukey استفاده شد. همچنین مقدار P < ۰/۰۵ به عنوان اختلاف میانگین داده‌ها از لحاظ آماری در نظر گرفته شد.

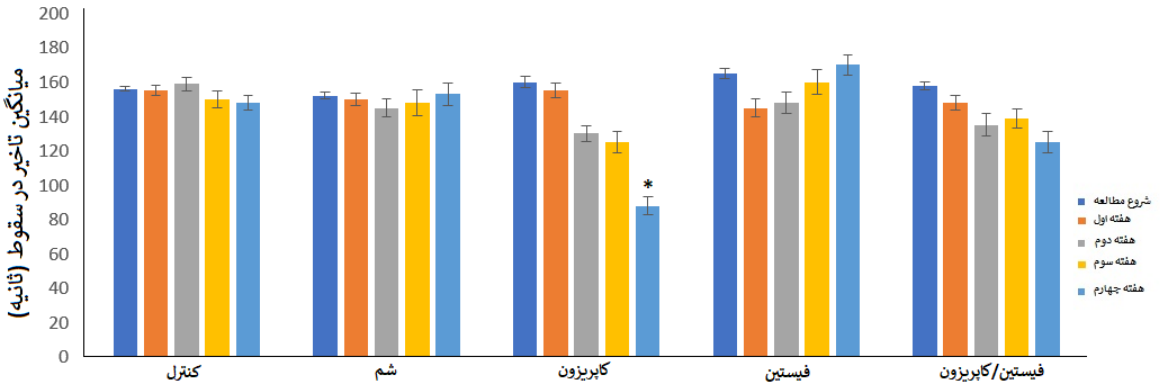
یافته‌ها

نتایج آزمون هنگینگ وایر

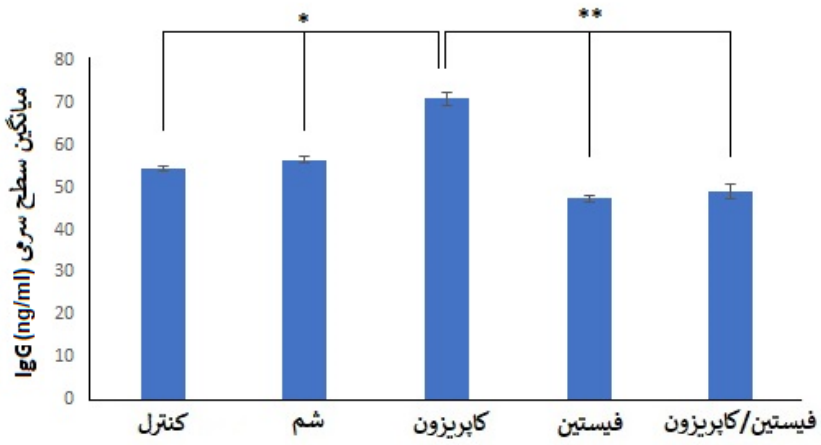
در این آزمون، میانگین مدت زمانی که موش‌ها موفق شـدند در طول ۳۰۰ ثانیه بر روی سـیم فلزی آویزان بمانند اندازه‌گیری و محاسـبه شـد. کـاهش مـدت زمـان آویزان بودن موش‌هـا، معرف آسـیـب و اختلال حرکتی- تعادلی بیشتری در موش‌ها می‌باشد. مقایسه‌ی نتایج نشـان داد که در گروه دریافت‌کننده‌ی کاپریزون نسـبت به گروه کنترل موش‌ها مدت زمان کمتری قادر بودند که بر روی سـیم آویزان باشـند و این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار گزارش گردید (P ≤ ۰/۰۵). همچنین مقایسـه‌ی نتایج در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیسـتین نشـان داد که در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیسـتین مدت زمان آویزان ماندن موش‌ها نسبت به گروه کاپریزون افزایش معنی‌داری داشته است (P ≤ ۰/۰۵) اما در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید (شکل ۱).

نتایج بیان پروتئین IgG با استفاده از تکنیک ELISA

نتـایج نشـــان داد کـه میـانگین بیـان پروتئین IgG در گروه دریافت‌کننده‌ی کاپریزون نسـبت به گروه کنترل و شـم به شـکل معنی‌داری افزایش یافته اسـت (P ≤ ۰/۰۵). همچنین در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیستین، سطح سرمی فاکتور IgG در مقایسه با گروه کاپریزون بصورت معنی‌دار کاهش یافته است (P ≤ ۰/۰۱) (شکل ۲).



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین تأخیر در سقوط در گروه‌های مختلف. میانگین تأخیر در سقوط در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیستین نسبت به گروه کاپریزون به شکل معنی‌داری بالاتر بود (*: بیانگر P < ۰/۰۵ می‌باشد).



شکل ۲. نتایج تکنیک ELISA. مقایسه‌ی میزان پروتئین IgG در گروه‌های مختلف. میانگین بیان پروتئین IgG در گروه دریافت‌کننده‌ی کاپریزون نسبت به سایر گروه‌ها به شکل معنی‌داری افزایش یافته است (*: بیانگر P < ۰/۰۵ و **: بیانگر P < ۰/۰۱ می‌باشد).

بحث

بررسی اثرات درمانی فلاوونوئیدها راهکاری مناسب در زمینه‌ی درمان بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی سیستم عصبی می‌باشد. فلاونوئیدها دسته‌ای گسترده از رنگدانه‌های گیاهی هستند که به دلیل نقش فراوان‌شان، به طور منظم در رژیم‌های غذایی انسان مصرف می‌شوند (۱۵). توانایی فلاونوئیدها در از بین بردن رادیکال‌های آزاد، به فعالیت آنتی‌اکسیدانی مشخص و اثرات بیولوژیکی قابل توجه آنها مربوط می‌شود. در مطالعات متعدد، اثرات درمانی فلاونوئیدها شامل اثرات نوروتروفیک (۱۰، ۱۱)، ضدسرطان، ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی (۱۲) آنها مورد بررسی قرار گرفته است. یکی از انواع فلاونوئیدها که اخیراً مورد توجه خاص محققین قرار گرفته است، ترکیب فیستین می‌باشد. این ترکیب در میوه‌ها و سبزیجات مختلف مانند توت فرنگی، سیب، خرمالو، انگور، پیاز، ریشه نیلوفر آبی، هلو و خیار به صورت فراوان یافت می‌شود. بیشترین غلظت فیستین در توت فرنگی (۱۶۰ میکروگرم در گرم)، سیب (۲۶/۹ میکروگرم در گرم) و خرمالو (۱۰/۵ میکروگرم در گرم) می‌باشد. میانگین مصرف روزانه این ترکیب در انسان حدوداً ۰/٤ میلی‌گرم برآورد شده است. فیستین از رایج‌ترین و فعال‌ترین فلاونوئیدهایی است که دارای اثرات بالقوه محافظت‌کننده‌ی عصبی است. در مطالعه‌ای اثبات شد که استفاده از فیستین در موش‌های مسن منجر به کاهش نشانگرهای پیری در بافت‌های مختلف می‌شود (۱۲، ۱٦).

در مطالعه‌ای دیگر اثبات شده است که فیستین ازتشکیل فیبریل‌های پروتئین آمیلوئید بتا جلوگیری می‌کند و اثرات محافظتی طولانی‌مدت وابسته به ERK را در برابر نقص‌های شناختی در مدل بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی عصبی ترویج می‌کند (۱۲).

افزایش سطح ایمونوگلوبولین‌ها یکی از مشخصات بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی بافت عصبی نظیر بیماری مولتیپل اسکلروزیس (اماس) می‌باشد. نتایج مطالعات نشان داده است که ایمونوگلوبولین‌ها و سیستم کمپلمان، نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری اماس بر عهده دارند و تیتر بالای IgG در مایع مغزی نخاعی ۹۰ درصد بیماران مبتلا به اماس موید این مهم می‌باشد (۱۷).

نتایج مطالعات قبلی نشان داده است که IgGهای موجود در گردش خون به همراه سلول‌های لنفوسیتی نوع B قادر هستند که از سد خونی مغزی آسیب دیده عبور کنند و در بافت مغزی وارد شوند. بلافاصله بعد از ورود و ساکن شدن در مغز، IgGها، آنتی‌ژن‌های موجود بر روی نورون‌ها و یا سلول‌های نوروگلیال را تشخیص می‌دهند و با اتصال به آنها کمپلکس‌های ایمنی ویژه‌ای را با همکاری سلول‌های ایمنی تشکیل می‌دهند. تشکیل این کمپلکس‌ها و سطوح بالای IgG باعث افزایش سمیت سلولی می‌شود که منجر به مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی می‌شود و به نوبه خود منجر به از بین رفتن غلاف میلین موجود در اطراف آکسون‌ها می‌شود (۱۸).

همانطوری که در شکل ۱ دیده می‌شود، با گاواژ کاپریزون مدت زمان آویزان بودن موش‌ها و حفظ تعادل کاهش قابل توجهی پیدا می‌کند. در توجیه این مسأله می‌توان گفت که ترکیب کاپریزون از طریق اختلال در عملکرد آنزیم‌های میتوکندری باعث ایجاد استرس متابولیک در سلول‌های الیگودندروسیتی می‌شود (۷). با شروع مرگ الیگودندروسیت‌ها غلاف میلین اطراف آکسون‌ها دچار تخریب می‌شود و انتقال ایمپالس‌های عصبی با اختلال مواجه می‌شود و لذا علایمی نظیر بی‌حسی و کاهش قدرت انقباضی عضلات بوجود می‌آید.

از طرف دیگر همانگونه که در شکل ۲ دیده می‌شود کاپریزون نقشی مهم در افزایش سطح سرمی IgG داشته است. این افزایش خود می‌تواند با تشکیل کمپلکس‌های ایمنی و ایجاد سمیت سلولی در تخریب بافت میلین نقشی مهم بر عهده داشته باشد. در شکل ۲ مشاهده می‌شود که در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیستین سطح سرمی IgG کاهش قابل توجهی داشته است. همچنین در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیستین مدت زمان آویزان بودن موش‌ها نسبت به گروه کاپریزون افزایش قابل توجهی داشته است. در توجیه این نتایج می‌توان گفت فیستین به عنوان یک سرکوب‌کننده‌ی قوی سیستم ایمنی، اثرات مهاری بر روی فعالیت سلول‌های لنفوسیتی دارد (۱۹) و این مهم می‌تواند منجر به کاهش ترشح ایمونوگلوبولین‌ها از سلول‌های لنفوسیتی نوع B شود. از طرف دیگر فیستین به دلیل داشتن اثرات محافظت‌کنندگی نورونی و اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی و با واسطه‌ی فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ سلولی نظیر PI3K/Akt و MAPK قادر است از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی جلوگیری کند (۲۰) و لذا حفظ غلاف میلین و پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی باعث افزایش قدرت انقباضی عضلات و حفظ وضعیت تعادلی حرکتی در موش‌ها شده است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که کاپریزون از طریق افزایش بیان IgG می‌تواند باعث ایجاد مشکلات حرکتی تعادلی در موش‌ها شود. همچنین به دنبال استفاده از فیستین عوارض سمی کاپریزون کاهش پیدا کرد. لذا استفاده از فلاوونوئیدهایی نظیر فیستین به عنوان نوعی عامل طبیعی تعدیل‌کننده‌ی ایمنی در پیشگیری و یا در درمان بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی عصبی پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی علوم

تشـریحی با کد ۳٤۰۳۲۲۲ می‌باشـد که در دانشـگاه علوم پزشـکی اصـفهان به تصـویب رسـیده و با حمایت مالی معاونت پژوهشـی دانشگاه به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Asgharzadeh M, Najafi-Ghalehlou N, Poor BM, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Vegari A, et al. IFN-γ and TNF-α gene polymorphisms in multiple sclerosis patients in northwest Iran. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2021; 21(3): 520-5.
2. O'Gorman C, Bukhari W, Todd A, Freeman S, Broadley S. Smoking increases the risk of multiple sclerosis in Queensland, Australia. J Clin Neurosci 2014; 21(10): 1730-3.
3. Speer G. Impact of vitamin D in neurological diseases and neurorehabilitation: from dementia to multiple sclerosis. Part I: the role of vitamin D in the prevention and treatment of multiple sclerosis. Ideggyogy Sz 2013; 66(9-10): 293-303.
4. Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. Mult Scler 2014; 20(6): 726-32.
5. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. Cell J 2017; 19(1): 1-10.
6. Chung W-S, Lin C-L, Kao C-H. Carbon monoxide poisoning and risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a nationwide retrospective cohort study. J Epidemiol Community Health 2015; 69(6): 557-62.
7. Hesse A, Wagner M, Held J, Brück W, Salinas-Riester G, Hao Z, et al. In toxic demyelination oligodendroglial cell death occurs early and is FAS independent. Neurobiol Dis 2010; 37(2): 362-9.
8. Razavi S, Nazem G, Mardani M, Esfandiari E, Salehi H, Esfahani SHZ. Neurotrophic factors and their effects in the treatment of multiple sclerosis. Adv Biomed Res 2015; 4: 53.
9. Li Y, Noto D, Hoshino Y, Mizuno M, Yoshikawa S, Miyake S. Immunoglobulin directly enhances differentiation of oligodendrocyte-precursor cells and remyelination. Sci Rep 2023; 13(1): 9394.
10. Elsallabi O, Patruno A, Pesce M, Cataldi A, Carradori S, Gallorini M. Fisetin as a senotherapeutic agent: biopharmaceutical properties and crosstalk between cell senescence and neuroprotection. Molecules 2022; 27(3): 738.
11. Zhang S, Xue R, Geng Y, Wang H, Li W. Fisetin prevents HT22 cells from high glucose-induced neurotoxicity via PI3K/Akt/CREB signaling pathway. Front Neurosci 2020; 14: 241.
12. Yousefzadeh MJ, Zhu YI, McGowan SJ, Angelini L, Fuhrmann-Stroissnigg H, Xu M, et all. Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. EBioMedicine 2018; 36: 18-28.
13. 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.
14. 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. The Int J Dev Biol 2023; 67(3): 101-8.
15. Khan N, Syed DN, Ahmad N, Mukhtar H. Fisetin: a dietary antioxidant for health promotion. Antioxid Redox Signal 2013; 19(2): 151-62.
16. Blagosklonny MV. Anti-aging: Senolytics or gerostatics (unconventional view). Oncotarget 2021; 12(18): 1821.
17. Zhou W, Graner M, Beseler C, Domashevich T, Selva S, Webster G, et all. Plasma IgG aggregates as biomarkers for multiple sclerosis. Clin Immunol 2023; 256: 109801
18. Yu X, Graner M, Kennedy PG, Liu Y. The role of antibodies in the pathogenesis of multiple sclerosis. Front Neurol 2020; 11: 533388.
19. Rauf A, Abu-Izneid T, Imran M, Hemeg HA, Bashir K, Aljohani AS, et al. Therapeutic potential and molecular mechanisms of the multitargeted flavonoid fisetin. Curr Top Med Chem 2023; 23(21): 2075-96.
20. Hassan SS, Samanta S, Dash R, Karpiński TM, Habibi E, Sadiq A, et al. The neuroprotective effects of fisetin, a natural flavonoid in neurodegenerative diseases: Focus on the role of oxidative stress. Front Pharmacol 2022 ;13: 1015835.

DOI: *10.48305/jims.v43.i821.0743*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 43, No. 821, 1st Week, September 2025**

Received: 10.12.2024 Accepted: 11.08.2025 Published: 30.08.2025

Investigation of Fisetin Effects on Serum Immunoglobulin G Levels and Maintenance of Locomotor and Balance Posture in Mice, a Toxic Model of Myelin Tissue Destruction

Armina Bahador[1], Ebrahim Esfandiari[2], Nazem Ghasemi[3]

Original Article

Abstract

Background: Common molecular mechanisms are involved in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Compounds that can simultaneously target multiple molecular mechanisms are typically used to treat these diseases. In the present study, the effects of fisetin on serum immunoglobulin G levels and the maintenance of motor coordination and balance in mice were investigated.

Methods: In this study, 20 C57BL/6 mice were randomly divided into 5 groups including control, sham, cuprizone, fisetin, and cuprizone/fisetin. Motor coordination and balance impairment was induced using cuprizone. In the groups receiving fisetin, this compound was injected intraperitoneally at a dose of 20 mg/kg daily. Serum immunoglobulin G levels were evaluated using the ELISA method, and motor coordination and balance were assessed using the hanging wire test. Finally, data were analyzed using One Way ANOVA.

Findings: The mean expression level of the IgG factor in the fisetin-treated groups showed a significant decrease compared to the cuprizone group ($P \leq 0.01$). Also, the mean score in the hanging wire test was significantly increased in the fisetin-treated groups compared to the cuprizone group ($P \leq 0.05$).

Conclusion: Exposure to toxic compounds such as cuprizone can lead to increased IgG expression and cause balance motor problems. Therefore, the use of flavonoids such as fisetin, whose immunomodulatory, antioxidant, and neuroprotective effects have been proven, can play an important role in reducing these complications.

Keywords: Fisetin; Immunoglobulin G; Cuprizone

Citation: Bahador A, Esfandiari E, Ghasemi N. **Investigation of Fisetin Effects on Serum Immunoglobulin G Levels and Maintenance of Locomotor and Balance Posture in Mice, a Toxic Model of Myelin Tissue Destruction.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(821): 743-8.

1- MSc Student, Department of Anatomical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. Professor, Department of Anatomical Sciences, 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