DOI: 10.48305/jims.v43.i843.1728

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و سوم/شماره‌ی ۸۴۳/هفته‌ی سوم بهمن ۱۴۰۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۱۱ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۱۳ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۱۱/۲۳

بررسی اثرات فیستین در پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی و سطح سرمی فاکتور TGF-β در مدل توکسیک تخریب بافت میلین مغز موش سوری

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

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مهم‌ترین اهداف درمانی جهت بهبود وضعیت بیماران مبتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو پیشگیری از مرگ سلول‌های عصبی و جایگزین کردن سلول‌های آسیب دیده با پیوند سلولی می‌باشد. اخیراً استفاده از فلاونوئیدها به دلیل داشتن اثرات ضد التهابی و محافظت‌کنندگی نورونی و با هدف پیشگیری از مرگ سلولی و پیشبرد تمایز سلولی نظر پژوهشگران را به خود جلب کرده است. در مطالعه‌ی حاضر، اثرات فیستین به عنوان یک فلاونوئید بر پیشگیری از مرگ الیگودندروسیت‌ها و سطح سرمی TGF-β در مدل توکسیک تخریب بافت میلین مغز مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: موش‌های سوری نژاد C57BL/6 در گروه‌های کنترل، شم، کاپریزون، فیستین و کاپریزون- فیستین قرار گرفتند. القای مرگ الیگودندروسیت‌ها، با استفاده ازکاپریزون انجام شد. بعلاوه فیستین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در گروه‌های تحت تیمار استفاده شد. نهایتاً رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای بررسی مارکرهای الیگودندروسیتی و روش ELISA برای ارزیابی سطح سرمی فاکتورTGF-β استفاده شد. نتایج با استفاده از روش One Way ANOVA ارزیابی و مقایسه شدند.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی فاکتورTGF-β و همچنین میانگین درصد سلول‌های MOG و Olig2 مثبت در گروه‌های دریافت کننده‌ی فیستین در مقایسه با گروه کاپریزون به طور معنی‌داری افزایش یافت (به ترتیب $P \leq ۰/۰۵$، $P \leq ۰/۰۵$ و $P \leq ۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی که به دنبال مواجهه با عوامل سمی نظیر کاپریزون ایجاد می‌شود را می‌توان به کمک فلاونوئیدهایی نظیر فیستین سرکوب کرد. فیستین با اعمال اثرات ضد التهابی و محافظت کنندگی نورونی می‌تواند باعث حفظ جمعیت الیگودندروسیت‌ها شود و از ایجاد بیماری‌های نورودجنریتیو پیشگیری کند.

واژگان کلیدی: فیستین؛ الیگودندروگلیا؛ فاکتور رشد تغییر دهنده‌ی بتا

ارجاع: بهادر آرمینا، اسفندیاری ابراهیم، قاسمی ناظم. **بررسی اثرات فیستین در پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی و سطح سرمی فاکتور TGF-β در مدل توکسیک تخریب بافت میلین مغز موش سوری.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۴۳): ۱۷۲۸-۱۷۳۴.

مقدمه

مطالعات سلولی در زمینه‌ی درمان بیماری‌های نورودجنریتیو نشان می‌دهد که پیوند سلول‌های بنیادی به تنهایی و با هدف جایگزین کردن سلول‌های آسیب دیده نمی‌تواند اهداف درمانی را کاملاً پوشش بدهد. لذا استفاده از ترکیبات طبیعی نظیر فلاونوئیدها به همراه پیوند سلولی، می‌تواند نتایج رضایت بخشی به همراه داشته باشد (۱). بنابراین بررسی اثرات درمانی این ترکیبات می‌تواند راهکاری مناسبی در زمینه‌ی درمان بیماری‌های عصبی ارایه دهد. استفاده از مدل‌های حیوانی برای بررسی نقش ترکیبات طبیعی در پیشگیری از مرگ نورون‌ها و سلول‌های نوروگلیا، گامی اساسی در زمینه‌ی درمان بیماری‌های نورودجنریتیو برداشته است. القاء مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی به دنبال گاواژ کاپریزون که نوعی عامل شلاته‌کننده‌ی مس می‌باشد، ساده‌ترین مدل حیوانی برای مطالعه‌ی پاسخ‌های التهابی ذاتی مغز، مطالعه‌ی مرگ الیگودندروسیت‌ها و فرایندهای دمیلیناسیون و رمیلیناسیون می‌باشد (۴-۲).

مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که کاپریزون با فعال کردن گونه‌های مختلف اکسیژن فعال که به دنبال اختلال در عملکرد آنزیم‌های میتوکندری به وقوع می‌پیوندد می‌تواند در عرض کمتر از سه هفته باعث مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی شود (۵). با بررسی نشانگرهای

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

سطحی خاص سلول‌های الیگودندروسیتی غیر بالغ و بالغ می‌توان میانگین جمعیت این سلول‌ها را مشخص کرد. (۴-۲).

فلاونوئیدها، گروهی از رنگدانه‌های گیاهی هستند که به دلیل داشتن اثرات متنوع شامل اثرات محافظت‌کننده‌ی عصبی، آنتی‌اکسیدانی و ضد آپوپتوزی مورد توجه خاص محققین قرار گرفته‌اند. اخیراً اثرات نوروتروفیک، ضد سرطان، ضد التهاب و آنتی‌اکسیدانی این ترکیبات در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. فیستین، نوعی فلاونوئید است که به میزان فراوان در میوه و سبزیجات وجود دارد و این ترکیب به عنوان فعال‌ترین فلاونوئید با اثرات گوناگون ضد التهابی و محافظت‌کنندگی عصبی مورد توجه خاص قرار گرفته است (۶، ۷).این ترکیب با کاهش سطح گونه های مختلف اکسیژن فعال قادر است که مرگ سلولی مرتبط با پیری را کاهش بدهد و منجر به افزایش سطح یادگیری و حافظه شود (۶، ۷). فیستین در بافت‌های مختلف با هدف قرار دادن سلول‌های پیر و کاهش نشانگرهای پیری، روند پیری را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۸، ۹). سرکوب التهاب‌های مزمن به دنبال استفاده از فیستین به دلیل مهار بیان آنزیم‌های سیکلواکسیژناز، پروستاگلاندین و لکوترین به اثبات رسیده است. همچنین، فیستین با تنظیم مسیرهای سیگنالینگ سلولی در اثر بخشی عوامل نوروتروفیک ایفای نقش می‌کند. این ترکیب با اثرات محافظت‌کننده عصبی مرگ سلولی را کاهش می‌دهد و با سرکوب فعالیت ماکروفاژها، فاگوسیتوز غلاف میلین را مهار می‌کند (۱۰). فاکتور رشد تغییردهنده بتا که به اختصار TGF-β نامیده می‌شود، نوعی سایتوکاین ضدالتهابی است که با تکثیر و فعال‌سازی بسیاری از سلول‌های ایمنی مانند گلبول‌های سفید خون مرتبط است. ازجمله فعالیت‌های کلیدی این فاکتور می‌توان به تنظیم فرایندهای التهابی، تمایز سلول‌های بنیادی و تنظیم و تفکیک سلول‌های T اشاره کرد. سیگنال‌دهی TGF-β برای رشد و عملکرد مناسب عصبی در طول زندگی ضروری می‌باشد. اعضای خانواده TGF-β تقریباً در هر مرحله از رشد عصبی، از القا و الگوسازی در جنین‌زایی گرفته تا تعدیل پاسخ‌های التهابی و اختلالات عصبی دژنراتیو در بزرگسالی، نقش‌های مهمی بر عهده دارند. بعلاوه نقش محوری در جنبه‌های مختلف رشد و عملکرد سیستم عصبی ایفا می‌کنند (۱۱، ۱۲). اعضای خانواده TGF-β پاسخ‌های التهابی را تعدیل می‌کنند و در سرکوب بیماری‌های نورودژنراتیو نقش عمده ای بر عهده دارند. از آنجایی‌که تاکنون اثرات فیستین در پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیت بررسی نشده است و با استناد به اثرات متنوع فیستین، فرض بر این است که تجویز فیستین احتمالا می تواند از مرگ سلولهای الیگودندروسیتی جلوگیری کند، بنابراین در مطالعه حاضر، اثرات فیستین بر سطح سرمی فاکتور ضد التهابی TGF-β و پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی در مدل توکسیک تخریب بافت میلین مغز موش سوری مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

گروه بندی

این پژوهش تجربی در سال ۱۴۰۳ در دانشکده پزشکی اصفهان انجام شد. به این منظور ۲۰ عدد موش سوری نژاد C57BL/6 خریداری شد و تحت شرایط ا ستاندارد مطابق با قوانین کمیته اخلاق دا نشگاه علوم پز شکی اصفهان نگهداری شد. یک هفته بعد از تطابق با شرایط جدید موش‌ها به پنج گروه چهارتایی شامل گروه‌های کنترل، شم، کاپریزون، فیستین و کاپریزون/فیستین تقسیم شدند. جهت القای مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی، ترکیب سمی کاپریزون به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه و به مدت چهار هفته گاواژ گردید. همچنین در گروه‌های تیمار، ترکیب فیستین با دوز ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل صفاقی و به مدت چهار هفته استفاده شد.

تکنیک ایمونوهیستوشیمی و بررسی مارکرهای الیگودندروسیتی

به منظور بررسی مرگ سلولهای الیگودندروسیتی از روش ایمونوهیستوشیمی در پایان مطالعه استفاده شد (۴-۲). جهت القای بیهوشی عمیق از تزریق کتامین و زایلازین بصورت داخل صفاقی استفاده شد. در ادامه به منظورفیکس کردن مغز موش ها از روش پرفیوژن قلبی با استفاده از PBS سرد و پارافرمالدهید ۴ درصد سرد استفاده شد (۱۳-۱۰). بعد از کرانیوتومی و خارج کردن مغز، فیکس مجدد بافت مغزی با استفاده از پارافرمالدئید ۴ درصد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۴ درجه انجام گرفت. بعد از تهیه مقاطع سریال با ضخامت پنج میکرومتر تکنیک ایمونوهیستوشیمی با استفاده از آنتی‌بادی اولیه (Anti Olig2 1:1000; Abcam, ab109186) و (1:1000; Anti Mog (Abcam, ab32760 و آنتی بادی ثانو یه متصل به فلوئورسنس (1:500; Abcam, ab6717 Cambridge, MA, USA) goat anti-rabbit secondary antibody FITC، انجام شد. در این روش، رنگ‌آمیزی هسته‌ها با استفاده از DAPI انجام شد و به منظور تعیین درصد سلول‌های بیان کننده مارکرهای Olig2 و MOG حداقل ۲۰۰ سلول در ۵ فیلد شمارش گردید و در صد سلول‌های مارکر مثبت ثبت گردید. لازم به ذکر است که تمامی بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی در گروه‌های مختلف سه بار تکرار شد.

روش ELISA و بررسی سطح سرمی TGF-β

بررسی سطح سرمی TGF-β با استفاده از تکنیک ELISA مورد ارزیابی قرار گرفت. بعد از سانتریفوژ خون و جمع‌آوری سرم مراحل انجام الیزا با استفاده از کیت الیزا (IgG)(AB_2314636) مطابق با مطالعه قبلی انجام گرفت. بدین منظور از ۵۰ میکرولیتر نمونه سرم و

هر یک از محلول‌های استاندارد، آنتی‌بادی کونزوگه شده بر علیه سیتوکین TGF-β استفاده گردید. در پایان، از ۵۰ میکرولیتر محلول‌های HRP-Avidin، ۵۰ میکرولیتر محلول سوبسترا و ۵۰ میکرولیتر محلول توقف استفاده گردید و نهایتاً با استفاده از میکروپلیت خوان، میزان سیتوکین TGF-β موجود در هر یک از نمونه در طول موج ۴۵۰ نانومتر اندازه گیری و ثبت شد.

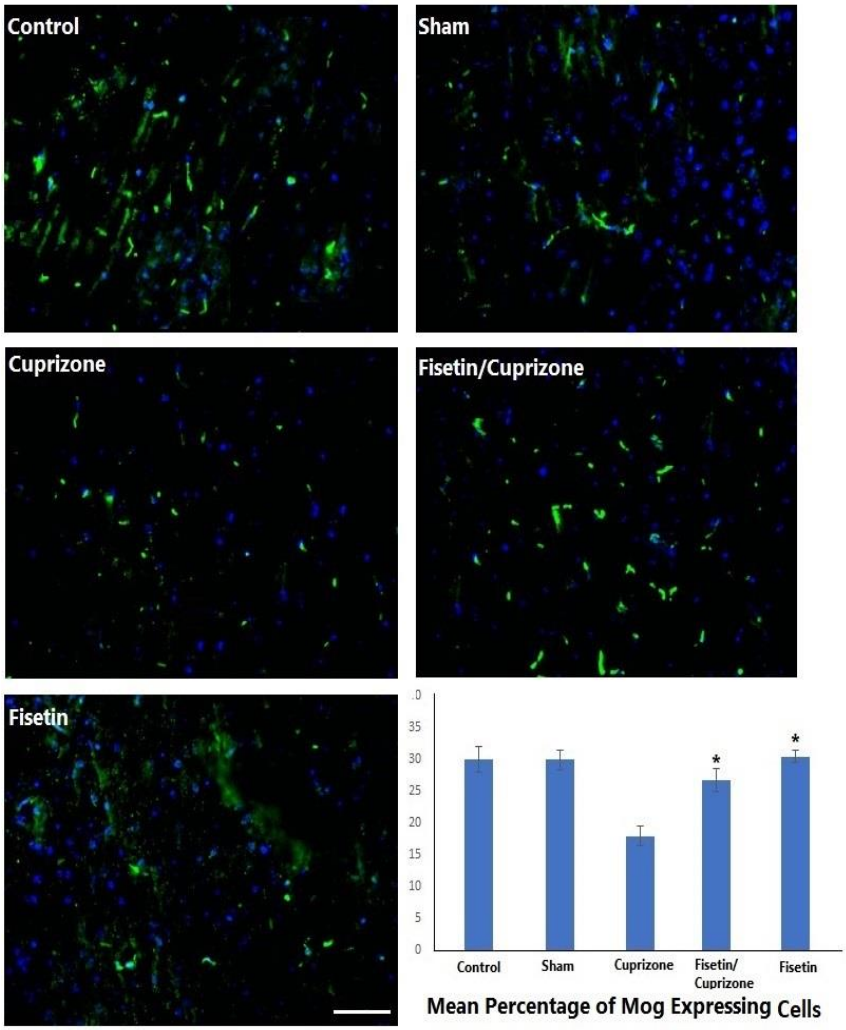
تجزیه و تحلیل آماری

بعد از جمع‌آوری داده‌ها، تجزیه و تحلیل و مقایسه‌ی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون آنالیز واریانس (One way ANOVA) انجام شد. همچنین از تست تعقیبی Tokey استفاده گردید و مقدار $P \leq ۰/۰۵$ به عنوان اختلاف میانگین داده‌ها در نظر گرفته شد.

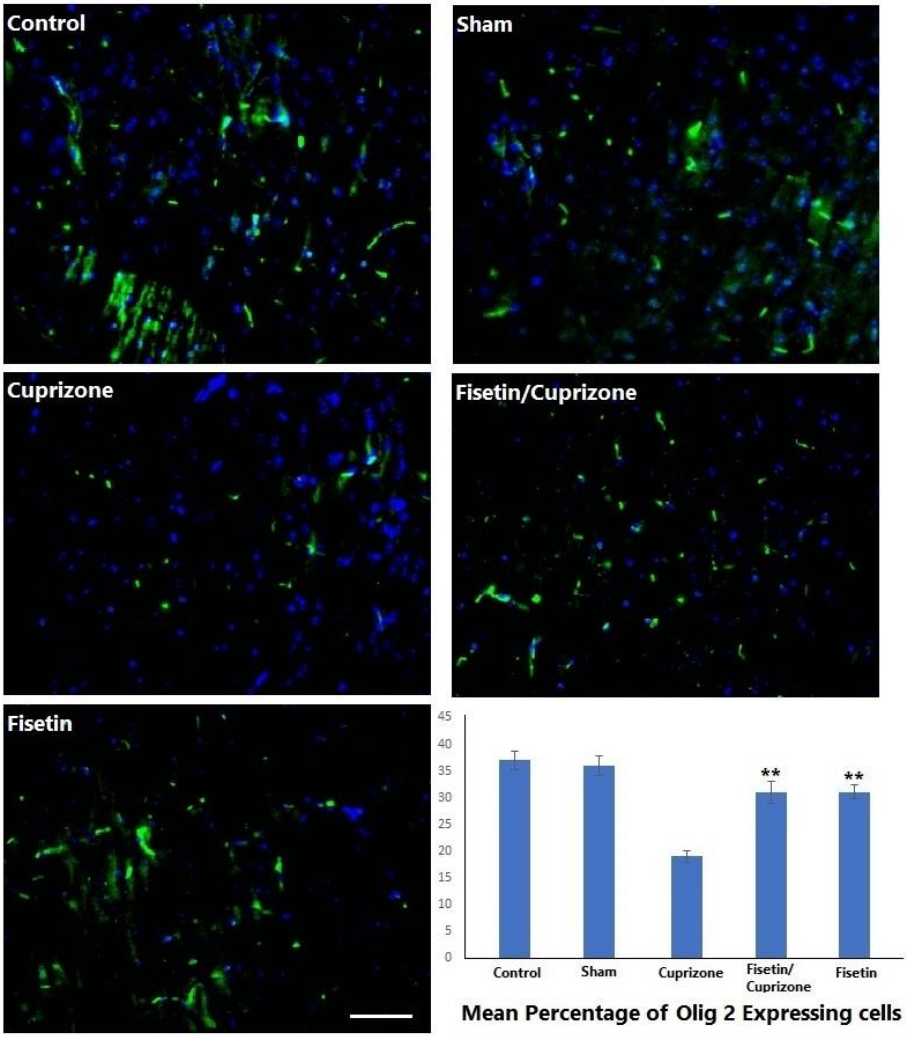
یافته‌ها

نتایج بررسی مارکرهای الیگودندروسیتی

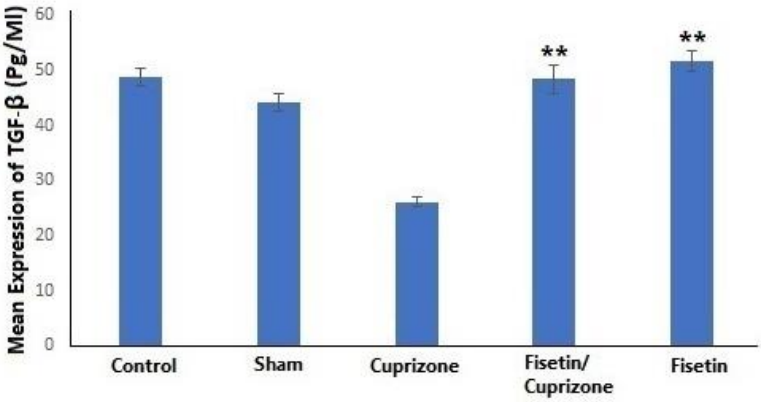
بعد از انجام تکنیک ایمونوهیستوشیمی، سلول‌های بیان کننده مارکرهای الیگودندروسیتی به دلیل استفاده از آنتی‌بادی کونژوکه شده با FITC به رنگ سبز نمایان شد. بدلیل استفاده از رنگ DAPI، هسته سلول‌ها به رنگ آبی مشاهده شد. نتایج نشان داد که میانگین درصد سلول‌های بیان کننده مارکر الیگودندرو سیتی نابالغ (Olig2 مثبت) در گروه‌های تحت تیمار با فیستین نسبت به گروه کاپریزون بصورت معنی‌داری بالاتر بود ($P \leq ۰/۰۱$). همچنین میانگین درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی مارکر الیگودندروسیتی بالغ (MOG مثبت) در گروه‌های تحت تیمار نسبت به گروه کاپریزون افزایش معنی‌داری داشت ($P \leq ۰/۰۵$) (شکل ۱ و ۲).



شکل ۱. بررسی میانگین درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی مارکر MOG با استفاده از تکنیک ایمونوهیستوشیمی. میانگین درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی مارکر MOG در گروه‌های تحت تیمار با فیستین نسبت به گروه کاپریزون بصورت معنی‌داری بالاتر می‌باشد. هسته‌ی سلول‌ها به رنگ آبی (DAPI) مشاهده می‌شود (*: بیانگر $P \leq ۰/۰۵$ می‌باشد). Scale bar = ۱۰۰ µm



شکل ۲. بررسی میانگین درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی مارکر **Olig2** با استفاده از تکنیک ایمونوهیستوشیمی. میانگین درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی مارکر **Olig2** در گروه‌های تحت تیمار با فیستین نسبت به گروه کاپریزون بصورت معنی‌داری بالاتر می‌باشد. هسته‌ی سلول‌ها به رنگ آبی (**DAPI**) مشاهده می‌شود. (**: بیانگر $P < ۰/۰۱$ می‌باشد). **Scale bar = ۱۰۰ µm**



شکل ۳. نتایج بررسی سطح سرمی **TGF-β**. میانگین سطح سرمی فاکتور **TGF-β** در گروه کاپریزون نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیستین به شکل معنی‌داری کمتر می‌باشد (**: بیانگر $P < ۰/۰۱$ می‌باشد).

نتایج بررسی سطح سرمی TGF-β با استفاده از روش ELISA

نتایج نشان داد که میانگین سطح سرمی فاکتور ضد التهابی TGF-β در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیستسن در مقایسه با گروه کاپریزون بصورت معنی‌داری افزایش یافته است ($P \leq ۰/۰۱$). همچنین بین گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فیستین با گروه‌های کنترل و شم، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (شکل ۳).

بحث

با توجه به اهمیت غلاف میلین، درک فرایندهای الیگودندروسیتوژنز و میلین‌زایی و مکانیسم‌های سلولی و مولکولی درگیر در این وقایع بسیار ضروری می‌باشد. سلول‌های الیگودندروسیتی پیش‌ساز جمعیتی از سلول‌های پیش‌ساز در سراسر سیستم عصبی مرکزی می‌باشند و در حدود ۵ تا ۱۰ درصد از کل سلول‌های مغز بالغ را به خود اختصاص داده و همراه با الیگودندرو سیت‌های تمایز یافته، عمدتاً در مناطق ماده سفید مغزی یافت می شوند (۱۳). الیگودندرو سیت‌های پیش ساز از طریق مکانیسم‌های تنظیمی ذاتی و بیرونی به الیگودندروسیت‌های میلین‌ساز تمایز یافته و بالغ می‌شوند. سپس، با پیچیدن به دور آکسون‌ها غلاف میلین را ایجاد می‌کنند. مواجهه با پاتوژن ها و عوامل توکسیک نظیر عوامل ویروسی و باکتریایی، سیگار کشیدن،کمبود ویتامین‌ها، رژیم‌های غذایی ناسالم و قرار گرفتن در معرض اشعه‌ی ماوراء بنفش از جمله عوامل اصلی آسیب به الیگودندروسیت‌ها و تخریب بافت میلین می‌باشند (۱۴).

در مدل های حیوانی به منظور مطالعه بر روی بیماری های تخریب‌کننده‌ی بافت میلین، از ترکیب کاپریزون با هدف القای مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی استفاده می شود. مکانیسم‌های دقیق مرگ الیگودندروسیت‌ها که به دنبال استفاده از کاپریزون بوقوع می‌پیوندد هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما این ترکیب می‌تواند با اختلال در عملکرد آنزیم‌های میتوکندری، ایجاد استرس اکسیداتیو و بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی شرایط را برای مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی فراهم کند (۵). به طور معمول، از نشانگرهای سطحی ویژه سلول‌های الیگودندروسیتی نظیر Olig2 و MOG جهت بررسی تمایز و بقای این سلول‌ها استفاده می شود. در پژوهش حاضر، اثرات ضد التهابی فیستین و نقش آن در بقای سلول های الیگودندروسیتی مورد بررسی قرار گرفت. همانطور که در شکل ۳-۱ نشان داده شده است، فیستین با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با افزایش سطح سرمی فاکتور TGF-β می‌تواند بقای سلول‌های الیگودندروسیتی را تضمین کند.

التهاب عصبی نوعی پاسخ ایمنی گسترده سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که در اثر آسیب‌های پاتولوژیک مانند تروما، ایسکمی، بیماری‌های خودایمنی، مواجهه با عوامل سمی و عفونت ایجاد می شود (۱۵). به دنبال التهاب عصبی، آزادسازی مداوم عوامل پیش‌التهابی ریزمحیط نامطلوبی ایجاد می‌کند که آسیب عصبی را ایجاد و تشدید کرده و شرایط را برای ترمیم عصبی نامساعد می‌کند. متأسفانه، التهاب عصبی کنترل نشده به یک عامل کلیدی در ایجاد آسیب‌های عصبی مانند بیماری‌های نورودژنراتیو تبدیل شده است. بنابراین، مهار التهاب عصبی یک ضرورت حیاتی در درمان بیماری‌های عصبی است. فیستین یک فلاونوئید با اثرات درمانی بالقوه است. اخیراً، پتانسیل فیستین به عنوان یک عامل ضد التهابی توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است. نتایج مطالعات نشان داده است که فعال شدن میکروگلیا در مغز موش و افزایش توانایی مهاجرت میکروگلیاها توسط فیستین می‌تواند مهار شود (۱۶). علاوه بر این، فیستین تولید گونه‌های مختلف اکسیژن فعال را کاهش می دهد و با فعال کردن فسفوریلاسیون p38 و Akt، سطح هم اکسیژناز-۱ را افزایش داده و در نهایت اختلال حرکتی ناشی از تزریق داخل صفاقی لیپوپلی ساکارید در موش‌ها را کاهش می‌دهد (۱۶).

نتایج مطالعات نشان داده است که فنوتیپ ۲ سلول‌های آستروسیتی بیان سیتوکین‌های ضدالتهابی نظیر TGFβ و همچنین فاکتورهای نوروتروفیک (مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، فاکتور رشد عصبی و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز) را افزایش می‌دهند. با افزایش سطح TGFβ، التهاب بافت عصبی مهار می‌شود و لذا افزایش این فاکتور می‌تواند بصورت غیر مستقیم تولید و بقای سلول‌های بافت عصبی را افزایش دهد (۱۷). نتایج مطالعه‌ای نشان داده است که استفاده از فلاونوئیدها باعث افزایش تکثیر فنوتیپ ۲ آستروسیتی می شود (۱۸). در توجیه نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌توان گفت که احتمالاً فیستین با افزایش جمعیت سلول‌های آستروسیتی که فنوتیپ ۲ دارند می‌توانند باعث افزایش سطح فاکتور ضدالتهابی TGFβ شوند و لذا باعث سرکوب التهاب عصبی خواهند شد. بعلاوه افزایش جمعیت این سلول‌ها منجر به ترشح فاکتورهای نوروتروفیکی می‌شوند و این فاکتورها با اثرات محافظت‌کنندگی عصبی قادر هستند که بقای سلول‌های عصبی نظیر الیگودندروسیت‌ها را افزایش دهند.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که فیستین به عنوان نوعی فلاوونوئید با اعمال اثرات ضدالتهابی و محافظت‌کنندگی نورونی نقشی مهم در محافظت از سلول‌های الیگودندروسیتی دارد و اثرات مخرب عوامل سمی نظیر کاپریزون را کاهش می‌دهد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی علوم

تشـریحی با کد ۳۴۰۳۲۲۲ 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. Lotfi MS, Kalalinia F. Flavonoids in Combination with stem cells for the treatment of neurological disorders. Neurochemical Research 2023; 48(11): 3270-82.
2. 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): 101-108.
3. 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.
4. 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): 1617-1625
5. Zirngibl M, Assinck P, Sizov A, Caprariello AV, Plemel JR. Oligodendrocyte death and myelin loss in the cuprizone model: an updated overview of the intrinsic and extrinsic causes of cuprizone demyelination. Mol Neurodegener 2022; 17(1):34.
6. 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.
7. 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.
8. Yousefzadeh MJ, Zhu Y, McGowan SJ, Angelini L, Fuhrmann-Stroissnigg H, Xu M. et al., Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. EBioMedicine 2018; 36: 18-28.
9. Blagosklonny MV. Anti-aging: senolytics or gerostatics (unconventional view). Oncotarget 2021; 12(18): 1821-35.
10. Hassan SSU, Samanta S, Dash R, Karpiński TM, Habibi E, Sadiq A, Ahmadi A, Bunagu S. The neuroprotective effects of fisetin, a natural flavonoid in neurodegenerative diseases: Focus on the role of oxidative stress. Front Pharmacol 2022; 13: 1015835.
11. Hiew LF, Poon CH, You HZ, Lim LW. TGF-β/Smad signalling in neurogenesis: implications for neuropsychiatric diseases. Cells 2021; 10(6): 1382.
12. Yoshimura A, Wakabayashi Y, Mori T. Cellular and molecular basis for the regulation of inflammation by TGF-β. The journal of biochemistry 2010; 147(6): 781-92.
13. Galvez-Contreras A.Y., Zarate-Lopez D., Torres-Chavez A.L., Gonzalez-Perez O. Role of Oligodendrocytes and Myelin in the Pathophysiology of Autism Spectrum Disorder. Brain Sci 2020; 10:951.
14. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. Cell Journal (Yakhteh) 2016; 19(1): 1.
15. Tang X, Deng P, Yang H. Neuroprotective Effects of Fisetin by Fighting Neuroinflammation. Frontiers in Medical Science Research 2023; 5 (11).
16. Chuang JY, Chang PC, Shen YC, Lin C, Tsai CF, Chen JH, Yeh WL, Wu LH, Lin HY, Liu YS, Lu DY. Regulatory effects of fisetin on microglial activation. Molecules 2014; 19(7): 8820-39.
17. Chen Y, Peng F, Xing Z, Chen J, Peng C, Li D. Beneficial effects of natural flavonoids on neuroinflammation. Frontiers in immunology 2022; 13: 1006434.
18. Yin X, Liu B, Ding Y, Li X, Sheng J, Guo Y, Chen Z, Wen J. Total flavones of Rhododendron induce the transformation of A1/A2 astrocytes via promoting the release of CBS-produced H2S. Phytomedicine 2023; 111: 154666.

DOI: *10.48305/jims.v43.i843.1728*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 43, No. 843, 3rd Week, February 2026**

Received: 02.11.2025 Accepted: 02.02.2026 Published: 12.02.2026

Investigation of the Effects of Fisetin in the Prevention of Oligodendrocyte Cell Death and Serum Level of TGF-B in a Toxic Model of Brain Myelin Destruction in Mice Introduction

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

Original Article

Abstract

Background: The most important therapeutic goals for improving the condition of patients with neurodegenerative diseases are to prevent neuronal cell death and replace damaged cells with cell transplantation. Recently, the use of flavonoids has attracted the attention of researchers due to their anti-inflammatory and neuroprotective effects and with the aim of preventing cell death and promoting cell differentiation. In the present study, the effects of fisetin as a flavonoid were investigated on the prevention of oligodendrocyte death and serum levels of TGF-β in a toxic model of brain myelin destruction.

Methods: C57BL/6 mice were divided into control, sham, cuprizone, fisetin, and cuprizone-fisetin groups. Oligodendrocyte death was induced using cuprizone. Additionally, fisetin was used at a dose of 20 mg/kg in the treated groups. Finally, immunohistochemical staining was used to examine oligodendrocyte markers and ELISA was used to assess serum levels of TGF-β. The results were evaluated and compared using One Way ANOVA.

Findings: The mean serum levels of TGF-β and the mean percentage of MOG and Olig2 positive cells in the fisetin-treated groups were significantly increased compared to the cuprizone group ($P \leq 0.05$, $P \leq 0.05$ and $P \leq 0.01$, respectively).

Conclusion: Oligodendrocyte cell death caused by exposure to toxic agents such as cuprizone can be suppressed by flavonoids such as fisetin. Fisetin can maintain the oligodendrocyte population and prevent the development of neurodegenerative diseases by exerting anti-inflammatory and neuroprotective effects.

Keywords: Fisetin, Oligodendroglia, Transforming growth factor beta

Citation: Bahador A, Esfandiari E, Ghasemi N. **Investigation of the Effects of Fisetin in the Prevention of Oligodendrocyte Cell Death and Serum Level of TGF-B in a Toxic Model of Brain Myelin Destruction in Mice Introduction.** J Isfahan Med Sch 2026; 43(843): 1728-34.

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