DOI: 10.48305/jims.v41.i730.0652

مجله دانشکده پزشکی اصفهان | سال چهل و یکم/شماره‌ی ۷۳۰/هفته‌ی دوم مهر ۱۴۰۲

تاریخ دریافت:۱۴۰۲/۴/۱۱ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۵/۷ | تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۷/۱۴

اثرات مهارکننده‌ی Glycogen synthase kinase 3β در پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی القاء شده توسط کاپریزون در مغز موش

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

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: عوامل محیطی فراوانی در مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی، تخریب بافت میلین و ایجاد اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی دخالت دارند. نقش محافظت‌کنندگی لیتیوم کلرید به عنوان نوعی مهارکننده GSK3-β (Glycogen synthase kinase 3β) در برخی از بیماری‌های عصبی به اثبات رسیده است. در مطالعه‌ی حاضر اثرات این ترکیب در پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی در مغز موش مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در مطالعه‌ی حاضر، ۴۰ عدد موش سوری ماده‌ی نژاد C57BL/6 با وزن ۲۵–۲۰ گرم به صورت تصادفی در چهار گروه شاهد، شم، کاپریزون و لیتیوم کلراید/کاپریزون تقسیم شدند. ترکیب لیتیوم کلراید روزانه بصورت داخل صفاقی استفاده شد. در پایان مطالعه، به منظور بررسی نتایج حاصله، از ایمونوهیستوشیمی و ریل تایم استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج رنگ‌آمیزی‌های ایمونوهیستوشیمی نشان داد که درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی مارکر Olig2 (Oligodendrocyte transcription factor) و Mog (Myelin oligodendrocyte glycoprotein) در گروه دریافت کننده‌ی لیتیوم، نسبت به گروه‌هایی که کاپریزون دریافت کرده بودند به شکل معنی‌داری افزایش پیدا کرده است ($P < ۰/۰۵$). علاوه بر این، نتایج Real Time-PCR نشان داد که استفاده از لیتیوم می‌تواند بیان ژن‌های ویژه‌ی سلول‌های الیگودندروسیتی را افزایش دهد.

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که کلرید لیتیوم، توانایی پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی را دارد و لذا استفاده از این ترکیب احتمالاً راهکار مناسبی برای پیشگیری از ابتلا و کاهش پیشرفت بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی بافت عصبی مرکزی می‌باشد.

واژگان کلیدی: لیتیوم کلراید؛ الیگودندروگلیا؛ فاکتور ۲ رونویسی الیگودندروسیتی؛ گلیکوپروتئین میلین–الیگودندروسیت

ارجاع: قصوری سحر، سلیمانی میترا، قاسمی ناظم. **اثرات مهارکننده‌ی Glycogen synthase kinase 3β در پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی القاء شده توسط کاپریزون در مغز موش.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۳۰): ۶۵۷–۶۵۲

مقدمه

در پیرامون زندگی انسان عوامل خارجی متعددی وجود دارند که با داشتن آنتی‌ژن‌های هسته‌ای مشابه با پروتئین‌های پایه‌ی 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 به ویژه ویتامین D (۳)، رژیم غذایی ناسالم (٤) و قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش (۵) اشاره کرد. در حال حاضر، شواهد نشان می‌دهد که این عوامل قادر هستند به نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها آسیب برساند. تخریب پروتئین پایه میلین و آسیب آکسون و همچنین فعال شدن سلول‌های میکروگلیا و تهاجم لنفوسیت به CNS 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 جمله‌ی این ترکیبات می‌توان به ترکیب کاپریزون اشاره کرد.

۱- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

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

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

Email: n_ghasemi@med.mui.ac.ir

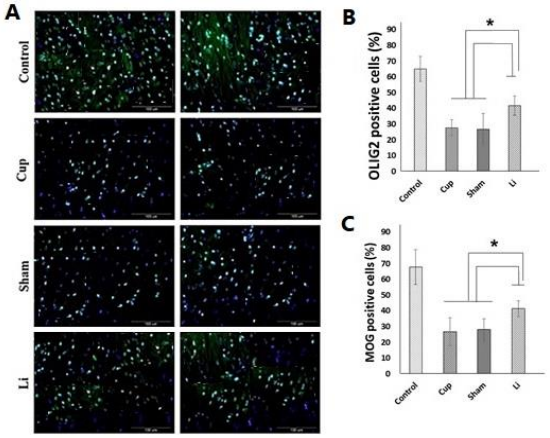
کاپریزون یا اسید اگزالیک بیس یک عامل کلات‌کننده‌ی مس می‌باشد که برای غلاف میلین نوعی ترکیب سمی محسوب می‌شود. تخریب میلین ناشی از کاپریزون یک مدل ساده برای بررسی پاسخ‌های التهابی ذاتی مغز، همراه با فرایندهای تخریب و بازسازی میلین می‌باشد. مشخصه‌ی ضایعاتی که کاپریزون ایجاد می‌کند، اختلال در عملکرد الیگودندروسیت 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). عوامل نوروتروفیک با اثرات محافظت‌کنندگی عصبی، آنتی‌اکسیدانی و ضد آپاپتوزی قادر هستند که اثرات توکسیک ناشی از عوامل پاتوژن محیطی را تقلیل دهند (۸).

کلرید لیتیوم، نوعی مهارکننده‌ی GSK3β می‌باشد که در درمان برخی از بیماری‌های نورودژنراتیو بکار برده می‌شود (۹). مطالعات نشان داده است که لیتیوم، موجب محافظت از بافت مغز در صدمات ایسکمی و آسیب‌های ترومایی می‌شود. نقش نوروپروتکتیو لیتیوم در بهبود ضایعات نخاعی و ضایعات سیستم عصبی محیطی به اثبات رسیده است (۱۰). از آن‌جایی که تاکنون مطالعه‌ای در زمینه‌ی بررسی نقش لیتیوم در پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی و بیان مارکرهای ویژه‌ی این سلول‌ها انجام نشده است، بررسی اثرات درون‌تنی این ترکیب در بافت مغز ضرورت انجام این مطالعه بود.

روش‌ها

پژوهش حاضر در دانشکده‌ی پزشکی اصفهان در سال ۱۴۰۱ انجام گرفت. این مطالعه‌ی تجربی بر روی ۴۰ عدد موش سوری ماده نژاد C57BL/6 با وزن ۲۵-۲۰ گرم و با رعایت کلیه‌ی قوانین کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. بدین منظور موش‌ها به صورت تصادفی در چهار گروه شاهد، شم، کاپریزون و لیتیوم کلراید/کاپریزون قرار گرفتند. به منظور تخریب میلین از کاپریزون ۰/۲ درصد محلول در ۰/۵ سی‌سی روغن ذرت به صورت گاواژ استفاده شد (۱۱). بعلاوه ترکیب لیتیوم کلراید روزانه با دوز ۵۰mg/kg بصورت داخل صفاقی (۱۱) و در گروه لیتیوم کلراید/کاپریزون و به مدت سه هفته استفاده شد. در پایان مطالعه، بعد از بیهوشی عمیق کرانیوتومی انجام شد و مغز موش‌ها خارج گردید. تعدادی از نمونه‌ها جهت بررسی ژن‌های ویژه‌ی سلول‌های الیگودندروسیت در دمای ۷۰- درجه نگهداری شد. مابقی نمونه‌ها بعد از ثبوت بافتی و تهیه‌ی مقاطع پارافینه با ضخامت ۵ میکرومتر جهت بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی مورد استفاده قرار گرفت.

تکنیک Real time RT-PCR: از این تکنیک به منظور بررسی میزان بیان ژن‌های Olig2 و Mog و در گروه‌های مختلف استفاده شد. بدین منظور مغز نیمی از حیوانات هر گروه بعد از انجام کرانیوتومی خارج شده و در دمای ۷۰- درجه نگهداری شد. در ادامه و پس از جداسازی جسم پینه‌ای مغز، RNA با استفاده از RNeasy mini Kit و بر اساس دستورالعمل ارائه شده و طبق روش مطالعه‌ی قبلی (۱۲) استخراج گردید. همچنین با استفاده از کیت DNase set از 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 از سایت‌های معتبر بیوانفورماتیک نظیر NCBI و برنامه‌ی مخصوص دستگاه PCR انجام گرفت. لازم به ذکر است که از ژن β-actin به عنوان ژن رفرانس (Housekeeping) استفاده شد (شکل 1-B).



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین بیان ژن‌های Mog و Olig2 در گروه‌های مختلف

رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی جهت بررسی مارکرهای سلول‌های الیگودندروسیتی: بعد از تهیه‌ی مقاطع پارافینی با ضخامت ۵ میکرومتر، روش ایمونوهیستوشیمی طبق مطالعه‌ی قبلی انجام شد (۱۱). بدین منظور بعد از دپارافینه کردن و آبدهی نمونه‌ها، بازیابی آنتی‌ژن به روش حرارت‌یابی و با استفاده از بافر سیترات انجام شد. به منظور بلاک کردن آنتی‌ژن از سرم آلبومین بزی ۱۰ درصد رقیق شده در PBS به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق و در محفظه‌ی مرطوب استفاده شد. انکوبه کردن لام‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های اولیه Anti Mog- Antibody (abcam) و Anti-Olig-2 Antibody و به

مـدت یـک شـبانه روز، در محـیط مرطـوب و در دمـای ٤ درجـه‌ی سانتی‌گراد انجام شد. سپس لام‌ها را در PBS شستشـو داده و انکوبـه کردن با آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه شده با FITC به مدت یـک سـاعت و رنگ‌آمیزی هسته با استفاده از DAPI به مدت ۲ دقیقـه انجـام شـد. در نهایت نمونه‌ها با PBS شستشو داده شد و با اسـتفاده از میکروسـکوپ فلورسنت (Olympus BX51, Japan) مـورد بررسـی قـرار گرفـت. بـه منظور تعیین درصد سلول‌هـای بیـان‌کننـده‌ی مارکرهـای Olig2 و Mog، تعداد ۲۰۰ سلول حداقل در ۵ فیلـد بـه شـکل تصـادفی شـمارش شـد و درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی این مارکرهـا گـزارش گردیـد. لازم بـه ذکـر است که کلیه‌ی بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی سه بار تکرار شد.

بررسی و مقایسه‌ی میانگین داده‌ها با استفاده از نـرم‌افـزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) و با کمک آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه انجام شد. نتـایج بـه صـورت میانگین و انحراف معیار گزارش شده و P کمتر از ۰/۰۵ معنـی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تکنیک Real time RT-PCR و بررسـی بیـان ژن Olig2 و Mog:

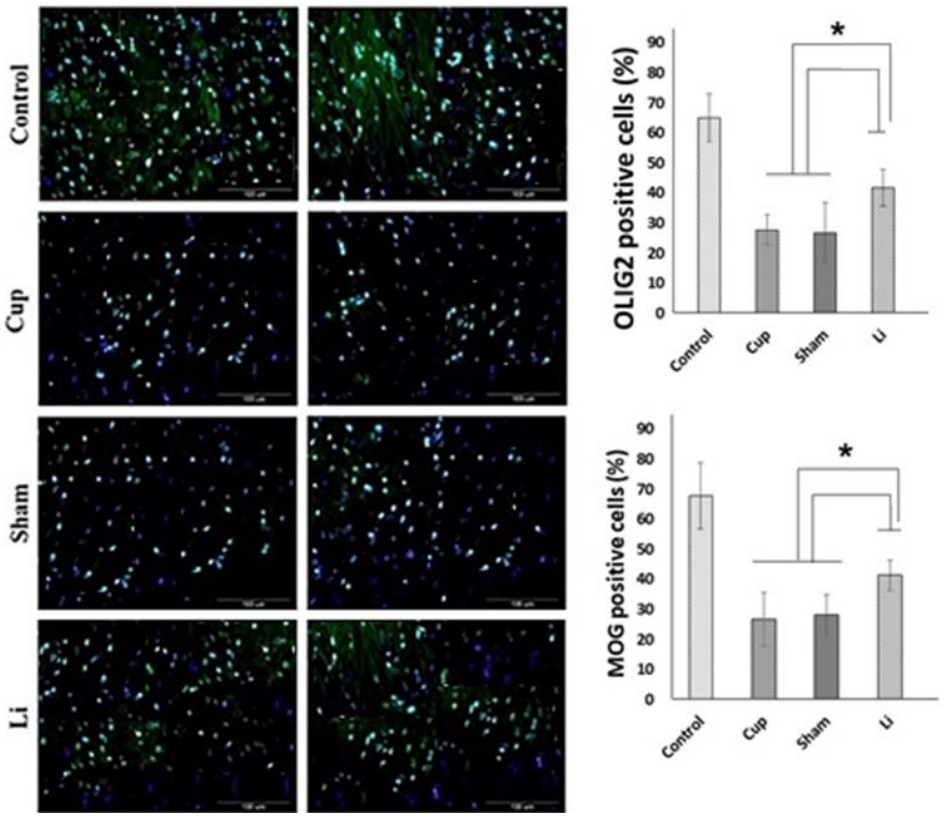
نتایج بررسی ژن Olig2 و Mog در چهار گروه مـورد مطالعـه نشـان داد که میـزان بیـان mRNA، ژن‌هـای Olig2 و Mog در گـروه‌هـای دریافت‌کننده‌ی کاپریزون کاهش داشته است. بعلاوه میزان بیـان آن‌هـا در گروه دریافت‌کننده‌ی لیتیوم نسـبت بـه دیگـر گـروه‌هـا بـه شـکل معنـی‌داری بیشـتر بـود و در راسـتای نتـایج حاصـل از رنـگ‌آمیـزی ایمونوهیستوشیمی می‌باشد ($P \leq ۰/۰۵$) (شکل 1-A).

در گروه‌های دریافت‌کننـده‌ی کـاپریزون، میـانگین بیـان ژن‌هـای Olig2 و Mog نسـبت بـه سـایر گـروه‌هـا کمتـر و در گـروه دریافت‌کننده‌ی لیتیوم به شکل معنی‌داری بیشتر می‌باشد ($P \leq ۰/۰۵$).

بررسی مارکرهای Olig2 و Mog در تکنیک ایمونوهیستوشیمی:

نتـایج بررسـی ایمونوهیستوشـیمی نشـان داد کـه میـانگین درصـد سـلول‌هـای بیـان‌کننـده‌ی مارکرهـای Olig2 و Mog در گـروه‌هـای دریافت‌کننده‌ی کاپریزون نسبت به سایر گروه‌ها به شـکل معنـی‌داری کاهش یافته است. بعلاوه درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی مـارکر Olig2 و Mog در گروه دریافت‌کننده‌ی لیتیوم نسبت به گـروه کـاپریزون بـه شکل معنی‌داری بیشتر می‌باشد ($P \leq ۰/۰۵$) (شکل ۲).

در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کاپریزون، میانگین درصد سلول‌های بیان‌کننده‌ی مارکرهای Olig2 و Mog نسبت به سایر گروه‌ها کمتـر و در گروه دریافت‌کننده‌ی لیتیوم به شـکل معنـی‌داری بیشـتر مـی‌باشـد ($P \leq ۰/۰۵$).



شکل ۲. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی و بررسی مارکرهای Olig2 و Mog

بحث

در طی بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی بافت عصبی مرکزی، سیستم ایمنی بدن بر علیه غلاف‌های میلین، آنتی‌بادی تولید کرده و دژنره شدن میلین به وقوع می‌پیوندد. از آن‌جایی که نقش میلین، عایق کردن آکسون‌ها و تسریع تکانه‌های عصبی می‌باشد، هرگونه آسیب به این غلاف می‌تواند منجر به تأخیر یا انسداد کامل مسیرهای سیگنالینگ بین سلولی می‌شود و نهایتاً به کاهش یا از دست دادن عملکرد عصبی منتهی می‌شود. اگرچه علت دقیق این شرایط غیرطبیعی هنوز مبهم است، اما برخی عوامل ژنتیکی و محیطی، در ایجاد آن دخالت دارند. استفاده از دارودرمانی تاکنون نتوانسته است از تخریب بافت عصبی به شکل کامل پیشگیری کند. لذا استراتژی‌های درمانی جدید که بر پایه‌ی پیشگیری از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی و افزایش جمعیت این سلول‌ها استوار می‌باشد، نظر پژوهشگران را به خود جلب کرده است. در این بین نقش عوامل نوروتروفیک، مهار کننده‌های آپاپتوز سلولی و آنتی‌اکسیدان‌ها بسیار مهم می‌باشد.

لیتیوم کلراید نوعی ترکیب نوروپروتکتیو است و نقش محافظت‌کنندگی نورونی و ضد آپاپتوزی آن به اثبات رسیده است (۹). در مطالعه‌ی حاضر، با استفاده از کاپریزون مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی القاء شد و اثرات لیتیوم 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 الیگودندروسیتی کاهش قابل توجهی داشته است. در توجیه این مسأله می‌توان گفت که کاپریزون از طریق مهار عملکرد سیتوکروم اکسیداز و مونوآمین اکسیداز میتوکندریایی، چرخه‌ی تولید انرژی در الیگودندروسیت‌ها را دچار اختلال کرده است و آپوپتوز این سلول‌ها را رقم زده است. همچنین بررسی درصد سلول‌های مارکر Olig2 و Mog مثبت در گروه دریافت‌کننده‌ی لیتیوم نشان می‌دهد که جمعیت این سلول‌ها در مقایسه با گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کاپریزون بیشتر است. در توجیه این نتایج می‌توان گفت که لیتیوم از طریق تأثیر بر مسیرهای سیگنال‌دهی Wnt/GSK3-β و با تغییر بیان برخی از ژن‌ها، توانسته است از مرگ سلول‌های الیگودندروسیتی پیشگیری کند (۱۳). لیتیوم با اثر بر مسیر سیگنالینگ Wnt/GSK3-β باعث مهار فسفوریلاسیون β-catenin می‌شود و نقشی مهم را در حفاظت عصبی ایفا می‌کند (۱٤). در مطالعه‌ی حاضر مشاهده شد که میزان بیان ژن‌های Olig2 و Mog در گروه دریافت‌کننده‌ی لیتیوم، به صورت معنی‌داری نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کاپریزون بالاتر بوده است. از آن‌جایی که لیتیوم قادر به مهار GSK-3 است (۱۳)، می توان استدلال کرد که احتمالاً لیتیوم با افزایش غلظت سیتوپلاسمی β-کاتنین و تسهیل انتقال β-کاتنین به درون هسته، افزایش بیان ژن‌های ضد آپوپتوزی را تحریک کرده است و همچنین با تحریک رونویسی از فاکتورهای رشد، از سلول‌های الیگودندروسیتی محافظت کرده و ضمن پیشگیری از آپاپتوز آن‌ها به صورت مستقیم در افزایش جمعیت سلول‌های الیگودندروسیتی مؤثر بوده است.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج حاصله از این مطالعه می‌توان گفت که کلرید لیتیوم، با داشتن اثرات محافظت‌کنندگی نورونی و از طریق افزایش بیان ژن‌های مرتبط با الیگودندروسیت‌ها، می‌تواند جمعیت سلول‌های الیگودندروسیتی را حفظ کند و عملکرد حرکتی- تعادلی را در بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی بافت عصبی بهبود ببخشد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکترای تخصصی علوم تشریحی به شماره‌ی ۳۹۹۸۳۱ مصوب معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. بدین‌وسیله از معاونت مذکور تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. Clin Microbiol Rev 2006; 19(1): 80-94.
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 [in Hungarian]. 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. Sloka S, Silva C, Pryse-Phillips W, Patten S, Metz L, Yong VW. A quantitative analysis of suspected environmental causes of MS. Can J Neurol Sci 2011; 38(1): 98-105.
6. Chung WS, Lin CL, Kao CH. 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, Zarkesh Esfahani SH. Neurotrophic factors and their effects in the treatment of multiple sclerosis. Adv Biomed Res 2015; 4: 53.
9. Soleimani M, Ghasemi N. Lithium chloride can induce differentiation of human immortalized RenVm cells into dopaminergic neurons. Avicenna J Med Biotechnol 2017; 9(4): 176-80.
10. Gu XK, Li XR, Lu ML, Xu H. Lithium promotes proliferation and suppresses migration of Schwann cells. Neural Regen Res 2020; 15(10): 1955-61.
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. 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.
13. Makoukji J, Belle M, Meffre D, Stassart R, Grenier J, Shackleford GG, et al. Lithium enhances remyelination of peripheral nerves. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109(10): 3973-8.
14. Ahn M, Kim J, Park C, Cho J, Jee Y, Jung K, et al. Potential involvement of glycogen synthase kinase (GSK)-3β in a rat model of multiple sclerosis: evidenced by lithium treatment. Anat Cell Biol 2017; 50(1): 48-59.

DOI: *10.48305/jims.v41.i730.0652*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 41, No. 730, 2nd Week, October 2023**

Received: 02.07.2023 Accepted: 29.07.2023 Published: 06.10.2023

Effects of Glycogen Synthase Kinase 3β Inhibitor on the Prevention of Oligodendrocyte Cell Death Induced by Cuprizone in Mouse Brain

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

Original Article

Abstract

Background: Many environmental factors are involved in the death of oligodendrocyte cells, myelin tissue destruction, and disturbance in the central nervous system function. The protective role of lithium chloride as a Glycogen synthase kinase 3β (GSK3-β) inhibitor has been proven in some neurological diseases. In the present study, the effects of this compound were investigated in the prevention of oligodendrocytes death in mouse brains.

Methods: In the present study, 40 female C57BL/6 mice weighing 20-25 grams were randomly divided into four groups: control, sham, cuprizone, and lithium chloride/cuprizone. Lithium chloride compound was used intra peritoneally daily. At the end of the study, in order to check the results, immunohistochemistry and Real-time PCR were used.

Findings: The results of immunohistochemistry staining showed that the percentage of cells that expressed Oligodendrocyte transcription factor (Olig2) and Myelin oligodendrocyte glycoprotein (Mog) markers increased significantly in the group that received lithium compared to the groups that received cuprizone ($P < 0.05$). In addition, Real-Time PCR results showed that the use of lithium can increase the expression of oligodendrocytes-specific genes.

Conclusion: The results of the present study showed that lithium chloride has the ability to prevent the oligodendrocytes death, and therefore, the use of this compound can be a suitable solution for preventing and reducing the progression of diseases that destroy central nervous tissue.

Keywords: Lithium chloride; Oligodendroglia; Oligodendrocyte transcription factor 2; Myelin-oligodendrocyte glycoprotein

Citation: Ghosouri S, Soleimani M, Ghasemi N. **Effects of Glycogen Synthase Kinase 3β Inhibitor on the Prevention of Oligodendrocyte Cell Death Induced by Cuprizone in Mouse Brain.** J Isfahan Med Sch 2023; 41(730): 652-7.

1- PhD Student, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, 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, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Nazem Ghasemi, Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: n_ghasemi@med.mui.ac.ir