مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و پنجم/شماره‌ی ۴۳۷/هفته‌ی اول شهریور ماه ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۲/۱۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۴/۱۱

بررسی تأثیر لووتیروکسین بر Demyelination موضعی القا شده با لیزولسیتین در کیاسمای بینایی موش‌های نر

بهمن رشیدی[۱]، کبری پیغانی[۲]، فاطمه خانی[۲]، آرین رفیعی‌زاده[۳]، حجت‌اله علایی[۴]، پرهام رئیسی[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: یکی از اختلالات بارز در Multiple sclerosis (MS)، آسیب سیستم بینایی است که به دلیل Demyelination ایجاد می‌گردد. مطالعات انجام شده، وجود یک ارتباط میان بیماری‌های دمیلینه کننده‌ی سیستم مرکزی اعصاب و اختلالات تیروئید را پیشنهاد کرده‌اند. بر این اساس، درمان‌های افزایش دهنده‌ی سطح هورمون‌های تیروئیدی در MS فواید احتمالی دارند. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی اثرات لووتیروکسین بر Remyelination/Demyelination القا شده با لیزولسیتین در کیاسمای بینایی موش‌ها انجام شد.

روش‌ها: Demyelination موضعی با تزریق ۲ میکرولیتر لیزولسیتین ۱ درصد در کیاسمای اپتیک موش‌ها ایجاد گردید. ۶ گروه مورد مطالعه، شامل گروه‌های شاهد، Sham، تخریب (MS)، تخریب- لووتیروکسین با دزهای ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم (در تمام گروه‌ها n = ۹) بودند. Remyelination/ Demyelination ۷، ۱۴ و ۲۱ روز پس از شروع درمان ارزیابی گردید. تغییرات ریخت- بافت‌شناسی گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، با گروه شاهد، مقایسه و ارزیابی شد.

یافته‌ها: به دنبال تزریق لیزولسیتین درون کیاسمای اپتیک، Demyelination وسیعی رخ داد و با گذشت زمان وسعت آن کاهش یافت که نشان دهنده‌ی Remyelination در این ناحیه بود. به دنبال درمان با لووتیروکسین، کاهش چشم‌گیری در میزان Demyelination در گروه‌های درمانی نسبت به گروه MS مشاهده گردید. این کاهش، در دز ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم بارزتر بود.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان می‌دهد که تزریق لیزولسیتین، موجب یک Demyelination برگشت پذیر در کیاسمای اپتیک می‌گردد. لووتیروکسین، توانست ضمن ایجاد اثرات محافظتی در مقابل القای Demyelination، موجب تسریع در Remyelination گردد. بنابراین، احتمال می‌رود هورمون‌های تیروئیدی دارای اثرات بهبود دهنده در بیماری MS باشند. هر چند، مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

واژگان کلیدی: Multiple sclerosis، لیزولسیتین، لووتیروکسین، غلاف میلین، کیاسمای بینایی

ارجاع: رشیدی بهمن، پیغانی کبری، خانی فاطمه، رفیعی‌زاده آرین، علایی حجت‌اله، رئیسی پرهام. **بررسی تأثیر لووتیروکسین بر Demyelination موضعی القا شده با لیزولسیتین در کیاسمای بینایی موش‌های نر.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۷): ۷۹۵-۷۸۹

مقدمه

Multiple sclerosis (MS) یک بیماری خود ایمنی سیستم اعصاب مرکزی (Central nervous system یا CNS) است که با التهاب و تخریب میلین همراه است. این اختلالات، موجب آسیب برگشت ناپذیر آکسون‌ها می‌گردد که فرد بیمار را با ناتوانی‌های جدی مواجه می‌کند. با وجود شیوع این بیماری، درمان مؤثری برای پیش گیری از آسیب‌های عصبی آن وجود ندارد (۱). حدود ۷۰ درصد از افراد دچار MS، به دلیل تخریب میلین در کیاسما و عصب بینایی، دچار اختلال دید می گردند و این اختلالات، حتی قبل از تشخیص قطعی بیماری ایجاد می‌گردد (۲). به دنبال حملات دمیلینه کننده به ویژه در سیستم

۱- دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۵- دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: پرهام رئیسی
Email: p_reisi@med.mui.ac.ir

بینایی، بازسازی مجدد میلین تا حدودی رخ می دهد که وابسته به تکثیر و مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز می‌باشد (۳)، اما این Remyelination کافی نیست و آسیب های ماندگاری پس از هر حمله باقی می ماند (۴). تنها درمان مؤثر در این اختلال، بازیابی میلین است که توسط سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیتی (Oligodendrocyte progenitor cells یا OPC) انجام می‌گیرد (۵). تکثیر و تکامل OPCها به الیگودندروسیت های تولید کننده ی میلین، تحت تأثیر عوامل زیادی نظیر هورمون های تیروئیدی قرار می گیرد و یکی از دلایل احتمالی برای توقف Remyelination، عدم پاسخ‌دهی مناسب OPCها به عوامل تحریک کننده است (۶).

هورمون‌های تیروئیدی، نقش مهمی را در تکامل سیستم عصبی از دوره ی پیش از تولد تا زمان بلوغ بازی می کنند (۸-۷). این هورمون‌ها، برای تکامل الیگودندروسیت‌ها و همچنین، مهاجرت آن‌ها به محل‌هایی که دچار Demyelination شده‌اند، ضروری هستند (۹). هورمون های تیروئیدی نه تنها در دوران تکامل اولیه ی عصبی، بلکه در دوران بلوغ نیز باعث تحریک ساخت الیگودندروسیت های بیشتر از سلول های بنیادی چند استعدادی می گردند (۵). مطالعات نشان داده‌اند که ارتباط بارزی میان بیماری‌های دمیلینه کننده‌ی CNS و بیماری‌های تیروئید وجود دارد (۱۰) و پیشنهاد شده است درمان‌هایی که با افزایش سطح هورمون های تیروئیدی همراه هستند، ممکن است برای بیماران MS سودمند باشد (۱۱).

از آن جایی که در مدل تزریق لیزولسیتین هم Demyelination و Remyelination رخ می‌دهد، بنابراین، یک مدل مناسب برای ارزیابی اثرات درمانی عوامل گوناگون در مراحل مختلف بیماری MS است (۱۳-۱۲). همچنین، کیاسمای بینایی فاقد جسم سلولی نورون ها است و بنابراین، ناحیه‌ی مناسبی جهت ارزیابی پرولیفراسیون و تمایز الیگودندروسیت ها می باشد (۱۴). در مطالعات قبلی، مشاهده گردید که لووتیروکسین موجب بهبود آسیب بینایی القا شده با تزریق لیزولسیتین درون کیاسمای اپتیک می گردد (۱۵) و با تأثیر بر عوامل پیش التهابی، موجب تعدیل سیستم ایمنی در این مدل التهابی می گردد (۱۶). از این رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی اثرات بافت شناسی لووتیروکسین بر Remyelination در کیاسمای اپتیک به دنبال Demyelination موضعی القا شده از طریق لیزولسیتین در موش‌های بالغ بود.

روش‌ها

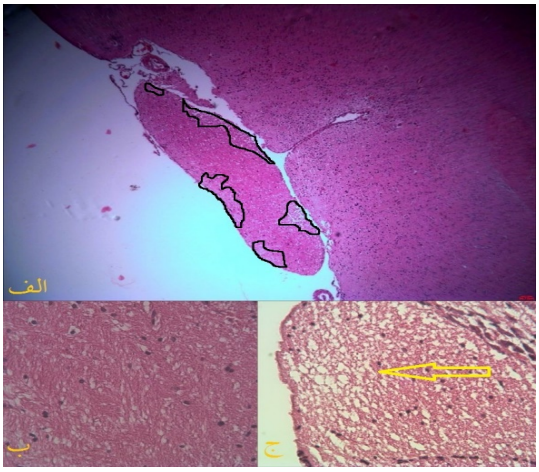
حیوانات مورد آزمایش، موش‌های نر از نژاد Wistar با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم بودند که به صورت چهارتایی در هر قفس و چرخه‌ی روشنی/تاریکی ۱۲ ساعته و دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. آزمایش‌های حیوانی، مورد پذیرش کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بود و تمامی آزمایش‌ها، بر اساس شیوه‌نامه‌های اخلاقی مراقبت و کاربرد حیوانات آزمایشگاهی (NIH Publications No. 80-23; revised 1996) صورت گرفت. گروه های مورد مطالعه، شامل ۶ گروه شاهد، Sham، تخریب (MS)، تخریب-لوتیروکسین در دزهای ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم (در تمام گروه‌ها ۹ = n) بودند.

ایجاد مدل Demyelination و درمان‌ها: موش ها با تزریق داخل صفاقی ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم کلرال هیدرات (۱۷) بیهوش شدند و جهت دستیابی به کیاسمای بینایی (به مختصات قدامی-خلفی ۳/۰ ، طرفی صفر و شکمی ۹/۸ میلی‌متر) از روش جراحی استروتاکسی استفاده گردید (۱۸). کانول تزریق به یک پمپ Microinjection وصل بود و توسط آن در گروه‌های تخریب، ۲ میکرولیتر لیزولسیتین ۱ درصد در نرمال سالین استریل با pH = ۷/۴ (Sigma, USA) به داخل کیاسما تزریق گردید (۱۴). گروه شاهد نیز تحت جراحی قرار گرفتند، اما به جای لیزولسیتین، حجم مساوی از نرمال‌سالین به داخل کیاسمای آن‌ها تزریق گردید. محلول‌ها در طول مدت ۳ دقیقه تزریق گردیدند و برای جلوگیری از برگشت آن ها از مسیر تزریق کانول، به مدت ۵ دقیقه ی دیگر نیز در محل تزریق حفظ و سپس، خارج گردید. موش‌ها جهت بهبودی پس از جراحی به مدت ۳ روز جداگانه نگهداری شدند و پس از آن در گروه های مختلف مورد مطالعه لووتیروکسین (Sigma, USA) به صورت داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز با دزهای ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم تزریق گردید (۱۹). گروه های Sham و MS نیز حجم مساوی از نرمال‌سالین به عنوان دارونما به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

مطالعه‌ی بافت‌شناسی: جهت بررسی Remyelination/Demyelination ۷، ۱۴ و ۲۱ روز پس از شروع درمان در هر روز از هر یک از گروه‌ها سه موش به صورت تصادفی انتخاب و پس از بیهوشی توسط تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات و جدا کردن سر، ناحیه‌ی کیاسما بینایی جهت مطالعه‌ی بافت‌شناسی جدا گردید. بافت جدا شده، به مدت ۲۴ ساعت در فرم‌آلدئید ۱۰ درصد (pH = ۷) در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد تثبیت گردید. سپس، مراحل پاساژ بافتی برای مراحل آب‌گیری، شفاف‌سازی و تلقیح پارافین و در نهایت، قالب‌گیری انجام شد.

جهت بررسی ریخت- بافت‌شناسی، برش‌های سریالی از ناحیه‌ی جلو به عقب (کرونال) تهیه گردید. لازم به ذکر است از ناحیه‌ی جلو تا عقب به فاصله‌ی هر ۵۰۰ میکرون، یک برش با ضخامت ۵ میکرومتر توسط میکروتوم برش‌گیری و بر روی لام قرار داده شد و در طول شب، جهت خشک شدن در آون قرار داده شد. جهت

رنگ‌آمیزی لام‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در محلول هماتوکسیلین ۰/۱ درصد قرار گرفتند و پس از شستشو به مدت ۱۵ دقیقه در آب، برای ۵ دقیقه‌ی دیگر در محلول ۰/۱ درصد ائوزین قرار داده شدند و در نهایت، توسط آب مقطر شستشو شدند. پس از پاساژ در اتانول، لامل‌گذاری انجام و وضعیت میلین در برش‌های بافتی با استفاده از نرم‌افزار Motic image 2 ارزیابی گردید. برای اندازه‌گیری نسبت سطحی Demyelination نسبت به کل برش بافتی کیاسما، کل سطح اندازه گیری و نسبت سطح Demyelination درصد گرفته شد و میانگین نسبت سطحی گروه‌ها با یکدیگر مقایسه گردید (شکل ۱).

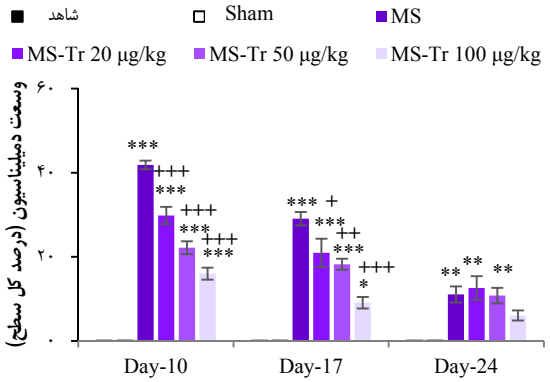


شکل ۱. اثر لووتیروکسین بر Remyelination/Demyelination پس از تزریق لیزولسیتین در کیاسمای اپتیک موش. الف: نمای ریخت-بافت‌شناسی از کیاسمای اپتیک در موش. مناطق مشخص شده در کادر سیاه که خاصیت ائوزینوفیلی کمتری نشان می‌دهند، جزء مناطق دمیلینه محاسبه گردید. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین/ائوزین (بزرگ‌نمایی ۴ ×). ب: نمای ریخت‌شناسی از کیاسمای اپتیک سالم در موش، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین/ائوزین (بزرگ‌نمایی ۴۰ ×). ج: نمای ریخت‌شناسی از کیاسمای اپتیک دمیلینه در موش، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین/ائوزین (بزرگ‌نمایی ۴۰ ×).

روش‌های آماری: نتایج از لحاظ آماری با استفاده از آزمون‌های One-way ANOVA و Repeated measures ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey ارزیابی شد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان گردید و $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج مطالعه‌ی بافت شناسی با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین: بر اساس شکل ۲، بررسی‌های بافت‌شناسی نشان داد که از لحاظ Myelination و تخریب میلین به دنبال تزریق دارونما، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های شاهد و Sham وجود نداشت، اما به دنبال تزریق لیزولسیتین درون کیاسمای اپتیک، Demyelination وسیعی روی داد و با گذشت زمان، وسعت آن کاهش یافت که نشان دهنده‌ی Remyelination در این ناحیه بود. نتایج نشان می‌دهد تفاوت معنی‌داری بین وسعت Demyelination در روزهای ۱۰ ($P < ۰/۰۰۱$)، ۱۷ ($P < ۰/۰۰۱$) و ۲۴ ($P < ۰/۰۱۰$) پس از تزریق بین گروه‌های شاهد و MS وجود داشت (شکل ۲).



شکل ۲. اثر لووتیروکسین بر وسعت Demyelination پس از تزریق لیزولسیتین در کیاسمای اپتیک موش. (MS گروه تخریب است و MS-Tr گروه تخریب- لووتیروکسین است). داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

* $P < ۰/۰۵۰$، ** $P < ۰/۰۱۰$ و *** $P < ۰/۰۰۱$ تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد؛ + $P < ۰/۰۵۰$، ++ $P < ۰/۰۱۰$، +++ $P < ۰/۰۰۱$ تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه Multiple sclerosis (MS) (در تمام گروه‌ها $n = ۹$)

در روز ۱۰ پس از تزریق لیزولسیتین در کیاسمای اپتیک و به دنبال درمان با لووتیروکسین، هر چند تفاوت معنی داری بین این گروه‌های تحت درمان و شاهد وجود داشت ($P < ۰/۰۰۱$)، اما در همه‌ی گروه‌ها، کاهش چشم‌گیری در میزان Demyelination نسبت به گروه MS مشاهده گردید ($P < ۰/۰۰۱$). این کاهش، در دز ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم نسبت به دزهای ۲۰ ($P < ۰/۰۰۱$) و ۵۰ میکروگرم/کیلوگرم ($P < ۰/۰۵۰$) چشم گیر بود. همچنین، تفاوت معنی داری بین دزهای ۲۰ و ۵۰ میکروگرم/کیلوگرم نیز وجود داشت ($P < ۰/۰۵۰$) (شکل ۲).

در روز ۱۷ پس از تزریق گروه های تحت درمان با لووتیروکسین شامل ۲۰ و ۵۰ میکروگرم/کیلوگرم ($P < ۰/۰۰۱$) و نیز ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم ($P < ۰/۰۵۰$)، همچنان تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه شاهد وجود داشت. در مقایسه با گروه MS، هر سه دز ۲۰ ($P < ۰/۰۵۰$)، ۵۰ ($P < ۰/۰۰۱$) و ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم ($P < ۰/۰۰۱$) کاهش چشم‌گیری را در میزان Demyelination به

وجود آوردند. این کاهش، به ویژه در دز ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم ($P < ۰/۰۱۰$) نسبت به دزهای ۲۰ و ۵۰ میکروگرم/کیلوگرم ($P < ۰/۰۵۰$) چشم‌گیر بود (شکل ۲).

در روز ۲۴ پس از تزریق، به غیر از گروه درمان با دز ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم، بقیه‌ی گروه‌های تحت درمان با لووتیروکسین تفاوت معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد نشان دادند ($P < ۰/۰۱۰$). تفاوت چشم‌گیری بین گروه MS و گروه‌های تحت درمان مشاهده نشد (شکل ۲).

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که پس از تزریق لیزولسیتین، به خصوص طی روزهای ۱۰ و ۱۷ پس از تزریق، Demyelination شدیدی در ناحیه‌ی کیاسمای اپتیک رخ داد، اما طی روزهای بعد، میزان آن کاهش یافت و به گروه شاهد نزدیک گردید. این نتایج در راستای مطالعات قبلی بود که نشان دادند بیشتر آسیب میلین طی ۱۴-۷ روز پس از تزریق لیزولسیتین ایجاد می‌گردد و پس از آن، Remyelination خودبه خود رخ می‌دهد (۲۱-۲۰).

در گروه‌های دریافت کننده‌ی لووتیروکسین، طی روزهای ۱۰ و ۱۷ که مرحله‌ی Demyelination بود، کاهش چشم‌گیری در میزان تخریب میلین مشاهده گردید، اما پس از ۲۴ روز از تزریق لیزولسیتین که مرحله‌ی Remyelination بود، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های آسیب و درمان شده مشاهده نشد و تنها لووتیروکسین با دز ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم توانست میزان میلین را به سطح گروه کنترل برساند.

هورمون‌های تیروئیدی، دارای نقش بارزی در سازمان‌بندی و عملکرد مغز در تمام مراحل زندگی هستند (۸). هر چند این اثرات، به خصوص در دوران جنینی به خوبی نشان داده شده است (۲۲)، در بالغین نیز دارای اثرات عمیقی بر عملکرد مغزی است، اما مکانیسم های درگیر در دوران بلوغ کمتر شناخته شده است (۸). مطالعات نشان داده‌اند که هورمون‌های تیروئیدی، نقش مهمی در پیشبرد Remyelination در آسیب‌ها و بیماری‌ها بازی می‌کنند و نقص فعالیت آن ها، منجر به کاهش تولید میلین می گردد (۹). علاوه بر این، نشان داده شده است که هورمون‌های تیروئیدی بر نوروژنز در بالغین نیز تأثیر دارند (۸). در این مطالعه، مشاهده شد که لووتیروکسین با پیش‌گیری از گسترش تخریب میلین به ویژه در مرحله‌ی Demyelination و همچنین، تسریع مرحله ی Remyelination با دز بالا، تأثیر مطلوبی بر بهبود آسیب القا شده داشت.

هورمون های تیروئیدی، می توانند از طریق ناقل های موجود در شبکه‌ی کروئید، وارد بافت مغز شوند و همه‌ی انواع سلول‌های این منطقه را تحت تأثیر قرار دهند. Myelination، یک فرایند وابسته به هورمون‌های تیروئیدی است و نقش مهمی در تولید و تکامل الیگودندروسیت‌ها ایفا می‌کند (۵). از آن جایی که Remyelination نیاز به تکرار مجدد مراحل تکاملی اولیه برای Myelination را دارد (۲۳)، بنابراین، احتمال می‌رود Remyelination در MS نیز نیاز به هورمون‌های تیروئیدی داشته باشد. در مرحله‌ی حاد MS، پرولیفراسیون OPCها افزایش چشم‌گیری می یابد، اما آن‌ها قادر به بلوغ و تبدیل به الیگودندروسیت‌های تولید کننده‌ی میلین نیستند (۲۴). احتمال دارد این توقف تمایز، وابسته به سیتوکاین‌های التهابی باشد که در مراحل اولیه‌ی التهاب، افزایش می یابند (۵). علاوه بر این، تماس پیش‌سازها با سیتوکاین‌های پیش‌التهابی، موجب اختلال در توانایی آن‌ها برای تولید OPCها و در نتیجه، فقدان OPC در ضایعات مزمن می گردد (۲۵).

سیتوکاین‌های پیش‌التهابی، همچنین می توانند از بلوغ OPCها که توسط هورمون‌های تیروئیدی القا می گردند، جلوگیری کنند. این سیتوکاین ها، از طریق تأثیر بر آنزیم دیدیناز و بیان گیرنده های هورمون های تیروئیدی، موجب هیپوتیروئیدیسم موضعی می گردند (۲۷-۲۶) و احتمال می‌رود OPCها را از تحریکات هورمون‌های تیروئیدی برای تمایز به الیگودندروسیت های تولید کننده ی میلین محروم کنند. بنابراین، کاربرد هورمون های تیروئید در بیماری های دمیلینه شونده، فواید احتمالی دارد و نتایج این مطالعه نیز این موضوع را تأیید می کند؛ هر چند نیاز به بررسی های بیشتری جهت شناخت مکانیسم‌های مربوط وجود دارد.

نتایج این مطالعه، نشان داد که لووتیروکسین به ویژه در مرحله‌ی Demyelination، می تواند از تخریب ناشی از تزریق لیزولسیتین پیش‌گیری نماید که نشان دهنده‌ی تأثیر هورمون‌های تیروئیدی بر فرایندهای التهابی و پیش‌برنده‌ی تخریب میلین است. احتمال می‌رود هورمون های تیروئیدی، از طریق اثر بر سلول‌های ایمنی بتوانند بر سلامت میلین تأثیر بگذارند (۲۸). مطالعات نشان داده اند که غلظت بالای تیروکسین، موجب سرکوب نسخه‌برداری در سلول های T می‌شود و تولید سیتوکاین های پیش‌التهابی را به شدت کاهش می‌دهد (۲۹). بنابراین، هورمون‌های تیروئیدی می‌توانند از طریق کاهش این سیتوکاین‌ها، موجب حفظ پرولیفراسیون و تمایز OPC به الیگودندروسیت‌ها گردند. علاوه بر این، هورمون های پیش گفته، می‌توانند از طریق تأثیر بر سایر سلول‌ها نظیر آستروسیت‌ها (۳۰)، ساخت و سازمان‌بندی پروتئین‌های اسکلت سلولی (۳۱) و ماتریکس خارج سلولی (۳۲) بر فرایند Demyelination و Remyelination تأثیر بگذارند.

در این مطالعه، مشاهده گردید که لووتیروکسین قادر است تخریب میلین را که با تزریق لیزولسیتین در کیاسمای بینایی القا شده

بود، التیام بخشد. بنابراین، احتمال آن وجود دارد که لووتیروکسین در بیماری هایی که با تخریب میلین همراه است، کمک کننده باشد؛ به ویژه در دزهایی که با اثرات احتمالی هیپرتیروئیدیسم همراه است. با این وجود، با توجه به اثرات جدی هیپرتیروئیدیسم، استفاده از این روش درمانی، به بررسی و مطالعات بیشتری نیاز دارد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از طرح پژوهشی به شماره‌ی ۱۹۳۱۰۵ مصوب معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که با حمایت‌های مالی این معاونت اجرا شده است.

References

1. Sattler MB, Merkler D, Maier K, Stadelmann C, Ehrenreich H, Bahr M, et al. Neuroprotective effects and intracellular signaling pathways of erythropoietin in a rat model of multiple sclerosis. Cell Death Differ 2004; 11(Suppl 2): S181-S192.
2. Guazzo EP. A technique for producing demyelination of the rat optic nerves. J Clin Neurosci 2005; 12(1): 54-8.
3. Franklin RJ. Why does remyelination fail in multiple sclerosis? Nat Rev Neurosci 2002; 3(9): 705-14.
4. Stangel M, Hartung HP. Remyelinating strategies for the treatment of multiple sclerosis. Prog Neurobiol 2002; 68(5): 361-76.
5. Calza L, Fernandez M, Giardino L. Cellular approaches to central nervous system remyelination stimulation: thyroid hormone to promote myelin repair via endogenous stem and precursor cells. J Mol Endocrinol 2010; 44(1): 13-23.
6. Lachapelle F, Avellana-Adalid V, Nait-Oumesmar B, Baron-Van EA. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) and platelet-derived growth factor AB (PDGF AB) promote adult SVZ-derived oligodendrogenesis in vivo. Mol Cell Neurosci 2002; 20(3): 390-403.
7. Preau L, Fini JB, Morvan-Dubois G, Demeneix B. Thyroid hormone signaling during early neurogenesis and its significance as a vulnerable window for endocrine disruption. Biochim Biophys Acta 2015; 1849(2): 112-21.
8. Remaud S, Gothie JD, Morvan-Dubois G, Demeneix BA. Thyroid hormone signaling and adult neurogenesis in mammals. Front Endocrinol (Lausanne) 2014; 5: 62.
9. Dugas JC, Ibrahim A, Barres BA. The T3-induced gene KLF9 regulates oligodendrocyte differentiation and myelin regeneration. Mol Cell Neurosci 2012; 50(1): 45-57.
10. Greer JM, Broadley S, Pender MP. Reactivity to Novel Autoantigens in Patients with Coexisting Central Nervous System Demyelinating Disease and Autoimmune Thyroid Disease. Front Immunol 2017; 8: 514.
11. Al-Khamis FA. Serum Vitamin B12 and thyroid hormone levels in Saudi patients with multiple sclerosis. J Family Community Med 2016; 23(3): 151-4.
12. 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.
13. Lachapelle F, Bachelin C, Moissonnier P, Nait-Oumesmar B, Hidalgo A, Fontaine D, et al. Failure of remyelination in the nonhuman primate optic nerve. Brain Pathol 2005; 15(3): 198-207.
14. Asghari AA, Azarnia M, Mirnajafi-Zadeh J, Javan M. Adenosine A1 receptor agonist, N6-cyclohexyladenosine, protects myelin and induces remyelination in an experimental model of rat optic chiasm demyelination; electrophysiological and histopathological studies. J Neurol Sci 2013; 325 (1-2): 22-8.
15. Payghani C, Khani F, Rafiee Zadeh A, Reisi P, Alaei H, Rashidi B. Effects of levothyroxine on visual evoked potential impairment following local injections of lysolecithin into the rat optic chiasm. Int J Prev Med 2017. [Epub ahead of print].
16. Payghani C, Khani F, Rafiee Zadeh A, Reisi P, Alaei H, Rashidi B. The effect of levothyroxine on serum levels of interleukin 10 and interferon-gamma in rat model of multiple sclerosis. Adv Biomed Res 2017. [Epub ahead of print].
17. Moghaddasi M, Javanmard SH, Reisi P, Tajadini M, Taati M. The effect of regular exercise on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in both hippocampi after occluding one carotid in rat. J Physiol Sci 2014; 64(5): 325-32.
18. Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinat. 5th ed. San Diego, CA: Academic Press; 2004. p. 387.
19. Wu CY, Liu B, Wang HL, Ruan DY. Levothyroxine rescues the lead-induced hypothyroidism and impairment of long-term potentiation in hippocampal CA1 region of the developmental rats. Toxicol Appl Pharmacol 2011; 256(2): 191-7.
20. Mozafari S, Javan M, Sherafat MA, Mirnajafi-Zadeh J, Heibatollahi M, Pour-Beiranvand S, et al. Analysis of structural and molecular events associated with adult rat optic chiasm and nerves demyelination and remyelination: possible role for 3rd ventricle proliferating cells. Neuromolecular Med 2011; 13(2): 138-50.
21. Dehghan S, Javan M, Pourabdolhossein F, Mirnajafi-Zadeh J, Baharvand H. Basic fibroblast growth factor potentiates myelin repair following induction of experimental demyelination in adult mouse optic chiasm and nerves. J Mol Neurosci 2012; 48(1): 77-85.
22. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3(3): 249-59.
23. Miller RH, Mi S. Dissecting demyelination. Nat Neurosci 2007; 10(11): 1351-4.

24. Kuhlmann T, Miron V, Cui Q, Wegner C, Antel J, Bruck W. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. Brain 2008; 131(Pt 7): 1749-58.
25. Pluchino S, Muzio L, Imitola J, Deleidi M, Alfaro-Cervello C, Salani G, et al. Persistent inflammation alters the function of the endogenous brain stem cell compartment. Brain 2008; 131(Pt 10): 2564-78.
26. Kwakkel J, Wiersinga WM, Boelen A. Interleukin-1beta modulates endogenous thyroid hormone receptor alpha gene transcription in liver cells. J Endocrinol 2007; 194(2): 257-65.
27. Papanicolaou DA. Euthyroid Sick Syndrome and the role of cytokines. Rev Endocr Metab Disord 2000; 1(1-2): 43-8.
28. Pallinger E, Csaba G. A hormone map of human immune cells showing the presence of adrenocorticotropic hormone, triiodothyronine and endorphin in immunophenotyped white blood cells. Immunology 2008; 123(4): 584-9.
29. Yao C, Zhang J, Wang L, Guo Y, Tian Z. Inhibitory effects of thyroxine on cytokine production by T cells in mice. Int Immunopharmacol 2007; 7(13): 1747-54.
30. Trentin AG. Thyroid hormone and astrocyte morphogenesis. J Endocrinol 2006; 189(2): 189-97.
31. Berbel P, Guadano-Ferraz A, Angulo A, Ramon CJ. Role of thyroid hormones in the maturation of interhemispheric connections in rats. Behav Brain Res 1994; 64(1-2): 9-14.
32. Mendes-de-Aguiar CB, Costa-Silva B, Alvarez-Silva M, Tasca CI, Trentin AG. Thyroid hormone mediates syndecan expression in rat neonatal cerebellum. Cell Mol Neurobiol 2008; 28(6): 795-801.

Journal of Isfahan Medical School Received: 30.04.2017

Vol. 35, No. 437, 1st Week, September 2017 Accepted: 02.07.2017

The Effect of Levothyroxine on Lysolecithin-Induced Local Demyelination in Optic Chiasm of Male Rats

Bahman Rashidi[1], Cobra Payghani[2], Fatemeh Khani[2], Aryan Rafieezadeh[3], Hojjatallah Alaei[4], Parham Reisi[5]

Original Article

Abstract

Background: One of the significant problems in multiple sclerosis (MS) is damage to the visual system, which is the result of demyelination. Studies have suggested a link between central nervous system demyelinating diseases and thyroid disorders, and probably the treatments that increase the level of thyroid hormones are beneficial in multiple sclerosis. Therefore, in this study, the effects of levothyroxine on lysolecithin-induced demyelination/remyelination in rat's optic chiasm were evaluated.

Methods: Local demyelination was induced by injection of 2 µl lysolecithin 1% into the rat's optic chiasm. Experimental groups were control, sham, lesion (multiple sclerosis), and lesion-levothyroxine 20, 50 and 100 µg/kg (n = 9). Demyelination/remyelination was evaluated 7, 14 and 21 days after the initiation of treatment. Histomorphological changes were assessed using hematoxylin and eosin staining.

Findings: Following the injection of lysolecithin into the optic chiasm, a large demyelination was occurred, which decreased over time, indicating remyelination in this area. Following the treatment with levothyroxine, there was a significant reduction in the amount of demyelination in the treated groups compared to the multiple sclerosis group. This decrease was particularly pronounced at the dose of 100 µg/kg.

Conclusion: The results of this study show that injection of lysolecithin in the optic chiasm causes a reversible demyelination. Levothyroxine could produce protective effects against induced demyelination and accelerate remyelination. Therefore, thyroid hormones probably have healing effects in multiple sclerosis, although further studies are needed.

Keywords: Multiple sclerosis, Lysolecithin, Levothyroxine, Myelin sheath, Optic chiasm

Citation: Rashidi B, Payghani C, Khani F, Rafieezadeh A, Alaei H, Reisi P. **The Effect of Levothyroxine on Lysolecithin-Induced Local Demyelination in Optic Chiasm of Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(437): 789-95.

1- Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- MSc Student, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Student of Medicine, Student Reseach Committee, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5- Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Parham Reisi, Email: p_reisi@med.mui.ac.ir