

## Pathogenic Tau Presence in Optic Nerve Crushed Mouse Model

Sara Poosti, Koorosh Shahpasand, Leila Satarian\*

Department of Stem Cells and Developmental Biology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran.

Received: February 17, 2021; Accepted: June 22, 2022

### Abstract

**Background and Aim:** Irreversible loss of retinal ganglion cells after neurodegenerative disorders may result in blindness. Thus, it is of crucial importance to identify and suppress the destructive irremediable loss of ganglion cells. Recent studies showed Tau pathology process as a major destructive neurodegeneration factor upon traumatic brain injury. It has recently been demonstrated that Cis-p Tau conformers are extremely neurotoxic and trigger neurodegeneration process. In the current study, we examined pathogenic Tau presence in the crushed cell body and axonal structure of mouse retinal ganglion cells for the first time.

**Methods:** We performed an interventional experiment on retinal ganglion cells. Optic nerve crush injury was induced in C57 mouse, so the axons of the ganglion cells were damaged and the connection between the eye and the optic nerve was affected. Mice vision and behavior was analyzed using Visual cliff test after surgery to confirm the effect of surgery on optic nerve crush. Pathogenic Tau was observed using immunofluorescent staining via specific antibody for Tau on retinal ganglion cell body and optic nerve axons 60 days post crush. The results were analyzed via Prism software.

**Results:** The first signs of pathogenic Tau accumulation were seen 24 hours post-crush in the ganglion cell layer after staining with Tau antibody which increased during the following days in more areas. On the 60<sup>th</sup> day post-crush, we detected pathogenic Tau presence in the ganglion cell nucleus. Proof of increase in pathogenic Tau expression was also quantified in another study.

**Conclusion:** It seems that the pathogenic Tau accumulates in the retinal cells of C57 mice after optic nerve crush. So, we could consider pathogenic Tau presence as one of the destructive factors of retinal ganglion cells after optic nerve crush qualitatively and, also, the rate of increase in its expression was proved in another study. This is the first time such a finding is reported in retina.

**Keywords:** Ganglion cells; Pathogenic Tau; Optic nerve crush; Retinal degeneration

**Please cite this article as:** Poosti S, Shahpasand K, Satarian L. Pathogenic Tau Presence in Optic Nerve Crushed Mouse Model. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2022;46(3):127-135.

\*Corresponding Author: Leila Satarian; Email: L.satarian@Royan-rc.ac.ir



## بررسی حضور تائو پاتوژن در عصب بینایی آسیب دیده موش کوچک آزمایشگاهی

سارا پوستی، کوروش شاه پسند، لیلا ستاریان\*

پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و فناوری سلولهای بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول های بنیادی و زیست شناسی تکوینی، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۰۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۲۹

### خلاصه

**سابقه و هدف:** از دست رفتن برگشت ناپذیر سلول های گانگلیونی شبکیه بر اثر بیماری های تخریب عصبی منجر به نابینایی می شود. از آنجا که تخریب سلول های عصبی به صورت غیر قابل برگشت و پیش رونده است، شناسایی عوامل تخریب گر و جلوگیری از ایجاد این تخریب اهمیت ویژه ای در حفظ بینایی دارد. مطالعات اخیر، تشکیل تائو پاتوژن در سیستم عصبی مرکزی را به عنوان عامل مهم و پیش بر زنده تخریب عصبی در بی ضربات مغزی نشان داده اند. به ویژه نشان داده شد که کانفورمر سیپس (Cis-p tau) تائو فسفو ریله به شدت سمی بوده و نهایتاً سبب مرگ سلول های عصبی می شود. در این مطالعه ما به بررسی حضور تائو پاتوژن در جسم سلولی و آکسون آسیب دیده سلول های گانگلیونی شبکیه برای اولین بار پرداختیم.

**روش کار:** روش ما به صورت آزمایش تجربی و با اثر مداخله ای بر سلول های گانگلیونی شبکیه است. موش های کوچک آزمایشگاهی تحت لهشده گی عصب بینایی قرار گرفتند و در نتیجه آکسون سلول های گانگلیونی دچار آسیب شده و ارتباط چشم و عصب بینایی تحت تاثیر قرار گرفت. بینایی و رفتار موش پس از جراحی توسط رفتاری Visual cliff بررسی شد تا از تاثیر جراحی بر لهشده گی عصب بینایی مطمئن شویم. سپس وجود تائو پاتوژن در جسم سلولی و آکسون عصب بینایی به وسیله رنگ آمیزی ایمونوفلورست اختصاصی پروتئین تائو در طی ۶۰ روز پس از آسیب بررسی شد.

**یافته ها:** اولین نشانه های تجمع تائو پاتوژن ۲۴ ساعت پس از آسیب عصب بینایی در لایه سلول های گانگلیون پس از رنگ آمیزی با آنتی بادی اختصاصی پروتئین تائو دیده شد، به طوری که در طی روزهای بعدی در نواحی بیشتری دیده شد. مشاهده داد روز ۶۰ پس از آسیب، مبنی بر حضور پروتئین تائو پاتوژن در هسته سلول های گانگلیون بود. همچنین اثبات بالارفتن بیان تائو پاتوژن به صورت کمی شده در مطالعه دیگری انجام شد.

**نتیجه گیری:** به نظر می رسد که تائو پاتوژن پس از آسیب لهشده گی عصب بینایی، در سلول های شبکیه موش کوچک آزمایشگاهی تجمع می کند. بر این اساس می توان حضور تائو پاتوژن را به صورت کمی به عنوان یکی از عوامل حاضر پس از آسیب عصب بینایی در شبکیه چشم و لایه سلول های عصبی آن نشان داد و همچنین میزان افزایش بیان آن در مطالعه دیگر اثبات شد. این پژوهش تا به حال در هیچ مطالعه ای در شبکیه چشم نشان داده نشده بود.

**واژگان کلیدی:** سلول های گانگلیونی؛ تائو پاتوژن؛ آسیب عصب بینایی موش؛ تخریب شبکیه

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Poosti S, Shahpasand K, Satarian L. Pathogenic Tau Presence in Optic Nerve Crushed Mouse Model. Pejouhesh dar Pezeshki. 2022;46(3):127-135.

\*نویسنده مسئول مکاتبات: لیلا ستاریان؛ آدرس پست الکترونیکی: L.satarian@Royan-rc.ac.ir

## مقدمه

کمبینایی و نابینایی می شود (۱۲). مطالعات نشان داده که فرآیندهای مرگ سلولی در لهشگی عصب بینایی مانند آسیب ترومای مغزی عمل کرده و مکانیسم عملکردی یکسانی دارند. (۱۱) هدف این مطالعه شناسایی حضور و بررسی پروتئین «تأؤ پاتوژن» به عنوان میانجیگر احتمالی تخرب سلول‌های گانگلیونی شبکیه در آسیب عصب بینایی موش کوچک آزمایشگاهی است. این مطالعه می‌تواند پایه گذار راهی برای حذف یک عامل تخرب گر سلول‌های گانگلیونی شبکیه در اثر بیماری‌های عصب بینایی و انواع ترومای بوده و درنتیجه به حفظ سلول‌های گانگلیونی چشمی و در نهایت حفظ بینایی کمک شایانی کند.

## روش کار

### طراحی آزمایش:

مطالعه حاضر از نوع تجربی، مداخله‌ای، آزمایشگاهی است. جامعه مورد مطالعه بافت شبکیه موش‌های نر نژاد C57-BL6 بوده است. تمامی آزمایش‌ها به صورت سه بار تکرار و رعایت نکات اخلاقی انجام پذیرفته است.

**حيوانات:**

موش‌های کوچک آزمایشگاهی نژاد C57-BL6 هشت هفته‌ای با وزن تقریبی ۲۰-۲۵ گرم که به تعداد چهار سر در هر قفس با یک چرخه ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی در محل آزمایشگاه حیوانات پژوهشگاه رویان نگهداری شده و طبق قوانین اخلاق حیوانات کد اخلاق شماره حیوانات با IR.ACECR.ROYAN.REC.1397.07 استفاده شدند.

### مدل بیماری:

حيوانات در دو گروه سالم (شش موش) و آسیب عصب بینایی روز ۳ (شش موش) و روز ۲۱ (شش موش) تحت بیهوشی با کتامین/ زایلazin به نسبت ۱/۴ قرار گرفتند. برای دسترسی به عصب اپتیک لبه اوربیتال فوقانی از طریق پلک چشم برش داده شد، در موقع برش از ورید سوپرا اریتال مواظبت شد. با دقت کره چشم به سمت جلو هل داده شده و عضلات با فورسپس نگه

بینایی یکی از مهم‌ترین حواس پنج‌گانه انسان است که از دست رفتن آن معضلات اقتصادی و اجتماعی فراوانی به همراه دارد. از نظر بیماری‌زایی، تغییر عملکرد پروتئین‌ها یا عملکرد ناجای آنها و در ادامه ایجاد تجمعات پروتئینی درون‌سلولی یا خارج سلولی سبب پیش روی تخرب عصبی می‌شود (۱-۳). شواهد به دست‌آمده از بیماران مبتلا به آلزایمر به عنوان یکی از مهم‌ترین بیماری‌های تخرب عصبی، نشان می‌دهد که سیستم بینایی این بیماران تحت تأثیر فرایندهای تخرب عصبی قرار می‌گیرد. مشکلاتی از قبیل ناتوانی در خواندن (۴)، عدم پیدا کردن اشیا، درک عمق و ارتفاع، درک حرکات (۵)، عدم تشخیص رنگ (۱) و سایر مشکلات بینایی بیماران آلزایمری را در گیر می‌کند. به طور کل این تغییرات بیماری‌زای تا حد زیادی به تجمعات پروتئینی آمیلوبید بتا و تجمعات تأؤ در سلول‌های عصبی مربوط است (۶، ۷). با افزایش دانش در رابطه با سمتیت پروتئین تأؤ، از نقش پرنگ احتمالی آن در مشکلات شبکیه نباید غافل شد. تأؤ پروتئین مهمی است که در مسیرهای عصبی متعدد از جمله پایداری میکرو‌توبول‌ها و انتقالات آکسونی برهمنکنش دارد (۸، ۹). پروتئین تأؤ در سلول‌های گانگلیونی شبکیه حضور دارد و نقش مهمی در تکوین آکسونی و بقای سلول‌های گانگلیونی ایفا می‌کند (۱۰). در سال ۲۰۱۵ نشان داده شد که پروتئین تأؤ در ترئونین ۲۳۱ به دو فرم سیس تأؤ (تأؤ پاتوژن) و ترانس تأؤ وجود دارد که فرم ترانس آن فیزیولوژیک و فرم سیس که در آسیب و تخرب عصبی دیده شده، پاتولوژیک است. این مطالعه نشان داد که فرم تأؤ پاتوژن به عنوان فاکتوری کلیدی در مرگ نورون‌های مغزی به شمار می‌آید. (۱۱) از آنچاکه قدرت بازسازی سلول‌های گانگلیونی شبکیه پستانداران بسیار محدود است، آسیب محدود به ناحیه عصب بینایی معمولاً منجر به پیشرفت تخرب عصبی و از دست رفتن ارتباط بین سلول‌های گانگلیونی شبکیه و مرگ آنها (۲) و در نهایت از دست رفتن ارتباط چشم و ناحیه بینایی در مغز شده و منجر به

یکدست و کامل خارج شد. پس از نفوذ پذیر کردن با تریتون ۰/۵ درصد به مدت ۱۵ دقیقه، به مدت ۲۴ ساعت در معرض آنتی بادی اولیه قرار گرفت. در مرحله بعدی پس از شست و شو با PBS (saline buffer phosphate) *mouse anti goat 488 Flour Alexa* (آنتی بادی ثانویه United States Invitrogen) به مدت دو ساعت به کار رفت. سپس دوباره شست و شو داده شده و دپی هم به آن اضافه شد و آماده عکسبرداری با میکروسکوپ فلورسنت شدند (۱۱، ۱۲).

در نهایت تصاویر با میکروسکوپ فلورسنت IX Olympus ۷۱ گرفته شده و در نرم افزار فتوشاپ روی هم ادغام شدند.

## یافته ها

**حضور پروتئین تأؤ پاتوژن در شبکیه آسیب دیده موش:**  
با بررسی توسط آنتی بادی اختصاصی تأؤ پاتوژن و رنگ آمیزی ایمونوفلورسنت در گروه کنترل، شبکیه موش سالم، اثری از پروتئین تأؤ پاتوژن دیده نشد (شکل ۱ قسمت الف). اولین زمان حضور آنتی زن تأؤ پاتوژن در لایه های شبکیه موش حدود ۲۴ ساعت پس از آسیب بود. در طی سه روز پس از آسیب، میزان تشکیل تأؤ پاتوژن رو به افزایش گذاشت و شاهد تجمع بیشتری از آن در لایه سلول های گانگلیونی بودیم. نکته قابل توجه در روز ۲۱ پس از آسیب است که تأؤ پاتوژن علاوه بر تجمع بیشتر در لایه سلول های گانگلیونی به سایر لایه های شبکیه نیز انتشار پیدا کرد و شاهد درگیری سلول های دیگر شبکیه در سایر لایه ها نیز بودیم (شکل ۱ قسمت ب).

همچنین این یافته ها به صورت آماری و کمی شده در مقاله دیگری گزارش داده شده و در طی آنالیزهای آماری توسط نرم افزار پریزم و تست آماری one way ANNOVA افزایش حضور پروتئین تأؤ در گروه آسیب عصب بینایی اثبات و گزارش شده است (۱۲).

داری شد، یک برش طولی در اپی نوریوم عصب داده شد به طوری که به ورید و شریان چشمی آسیبی وارد نشود. سپس در فاصله یک میلی متری بالای عصب با استفاده از فورسپس شماره پنج به مدت پنج ثانیه عصب فشرده شد. پس از جراحی، برش پلک بخیه زده شده و برای جلوگیری از عفونت از پماد تتراسیکلین و جنتامایسین به صورت موضعی استفاده شد (۱۲-۱۴).

برای تایید اثر جراحی بر بینایی موش ها، پس از جراحی ابتدا تحت تست رفتاری Visual cliff قرار گرفته و بینایی آنها بررسی و جراحی تایید شد. تست رفتاری به صورت اختصاصی برای بررسی بینایی و رفتار پس از جراحی موش ها طراحی شدند (۱۳).

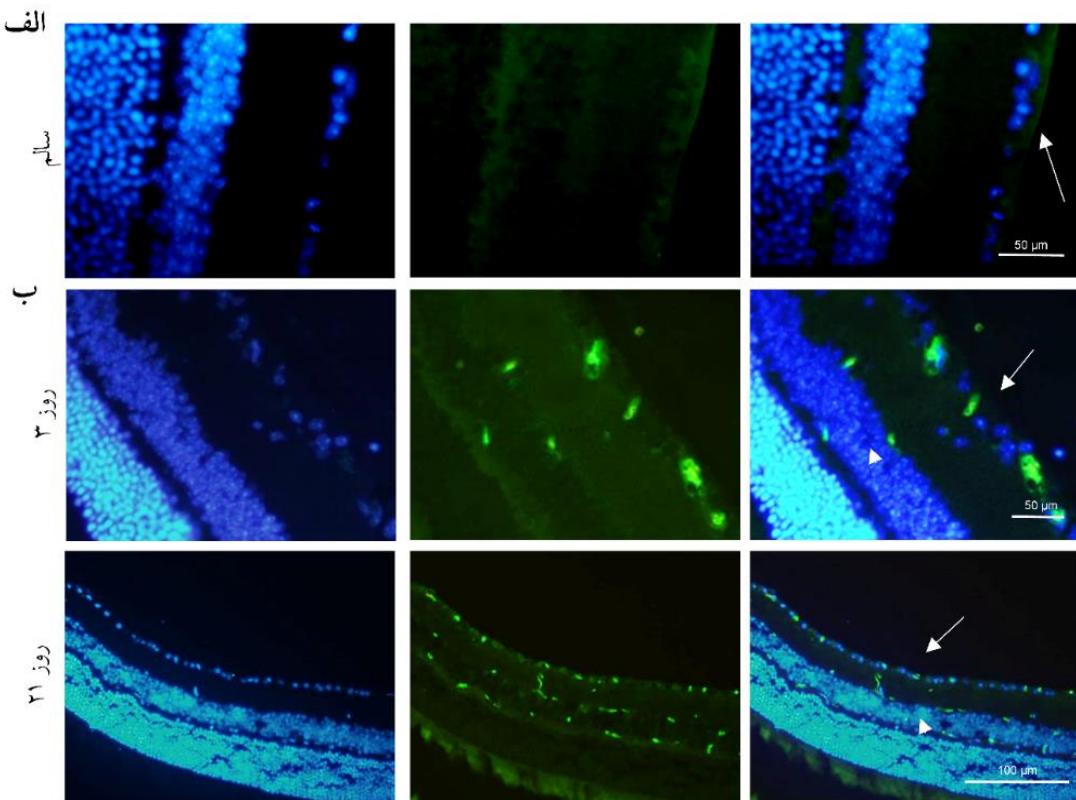
### روش تهیه برش های شبکیه و عصب بینایی:

کره هی چشم موش و عصب آن را پس از پروفیوژن داخل قلبی با سالین و پارافرمالدهید ۴ درصد خارج شد. سپس به مدت یک ساعت در پارافرمالدهید ۴ درصد و ۲۴ ساعت در سوکروز ۳۰ درصد قرار داده شد. با استفاده از دستگاه کرایو برش های هشت میکرومتری شبکیه و عصب بینایی تهیه شد. برش های کرایو در حدفاصل ناحیه آسیب عصب بینایی و شبکیه زده شدند (۱۳).

### رنگ آمیزی ایمونوفلورسنت برای شناسایی و بررسی

#### پروتئین سیس تأؤ:

برای بررسی حضور پروتئین تأؤ پاتوژن در شبکیه و عصب بینایی، برش های شبکیه و عصب بینایی موش در ساعات مختلف پس از آسیب تهیه و سپس رنگ آمیزی ایمونوفلورسنت در هر دو گروه سالم و مدل انجام شد. در این تکنیک رنگ آمیزی، از آنتی بادی اختصاصی تأؤ پاتوژن (غیر تجاری و اختصاصی دکتر شاه پسند) با غلظت ۱:۴۰۰ برای شناسایی حضور پروتئین آن استفاده شد. به منظور رنگ آمیزی کل شبکیه، چشم موش ها در زمان های مختلف بعد از ایجاد مدل خارج شده و به مدت یک شب داخل محلول ۴ درصد پارافرمالدهید قرار داده شد. سپس قسمت جلویی کره چشم برش داده شد و شبکیه به صورت



شکل ۱- بررسی حضور پروتئین تأؤ پاتوژن در شبکیه موش پس از آسیب عصب بینایی

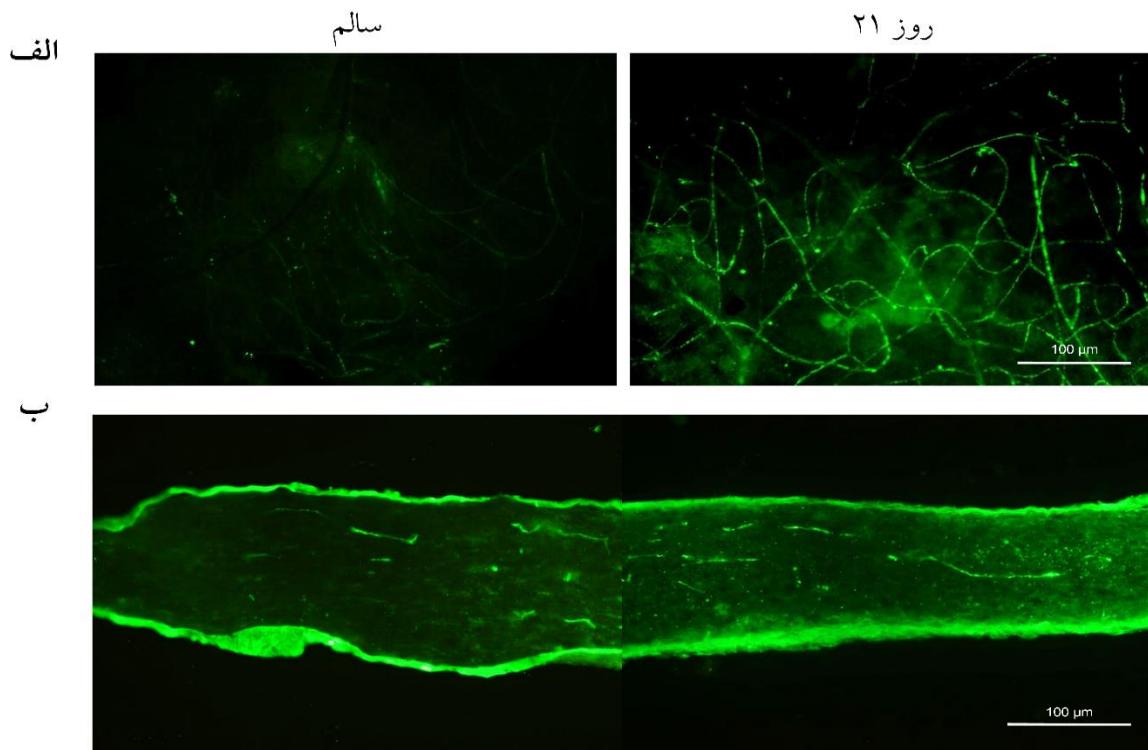
الف) شبکیه سالم موش سالم، رنگآمیزی شده با آنتی بادی Cis-p tau (به رنگ آبی) به منظور رنگآمیزی هسته سلول‌ها (GCL: Ganglion cell layer/ IPL: Inner plexiform layer/ INL: Inner nuclear layer/ ONL: Outer nuclear layer) پیکان اشاره به سلول دارد که در اطراف هسته آن بیان پروتئین تأؤ دیده نمی‌شود.

ب) حضور Cis-p tau در ساعت مختلف پس از آسیب: ۳ روز پس از آسیب عصب بینایی، پروتئین Cis-p tau در سیتوپلاسم سلول‌های گانگلیونی شبکیه مشاهده می‌شود. در بررسی این پروتئین در روز ۲۱ پس از آسیب عصب بینایی، شاهد انتشار Cis-p tau در سایر لایه‌های شبکیه هستیم و در واقع آسیب در حال پیشرفت است. پیکان محل حضور پروتئین تأؤ پاتوژن را نشان می‌دهد که اطراف هسته در سیتوپلاسم بیان شده است.

طولی عصب بینایی سالم و آسیب دیده بررسی کردیم و همان الگوی تجمع آنتی زن تأؤ پاتوژن را در طول آکسون‌های عصب بینایی هم مشاهده کردیم که در گروه سالم مشاهده نمی‌شد (شکل ۲ قسمت ب).

#### شناسایی پروتئین تأؤ پاتوژن در آکسون‌های آسیب دیده سلول‌های عصبی شبکیه:

با رنگآمیزی کل شبکیه با آنتی بادی سیس تأؤ، الگوی تجمعی آنتی زن تأؤ پاتوژن را در طول آکسون‌های آسیب دیده سلول‌های عصبی شبکیه نشان دادیم. همان‌طور که در شکل ۲ قسمت الف نشان داده شده است، آکسون‌های شبکیه آسیب دیده دارای تجمعی از پروتئین تأؤ پاتوژن هستند. در حالی که در نمونه سالم هیچ نشانه‌ای از حضور این پروتئین تخریب‌کننده مشاهده نمی‌شود. پس از بررسی کلی، آکسون‌ها را در مقاطع



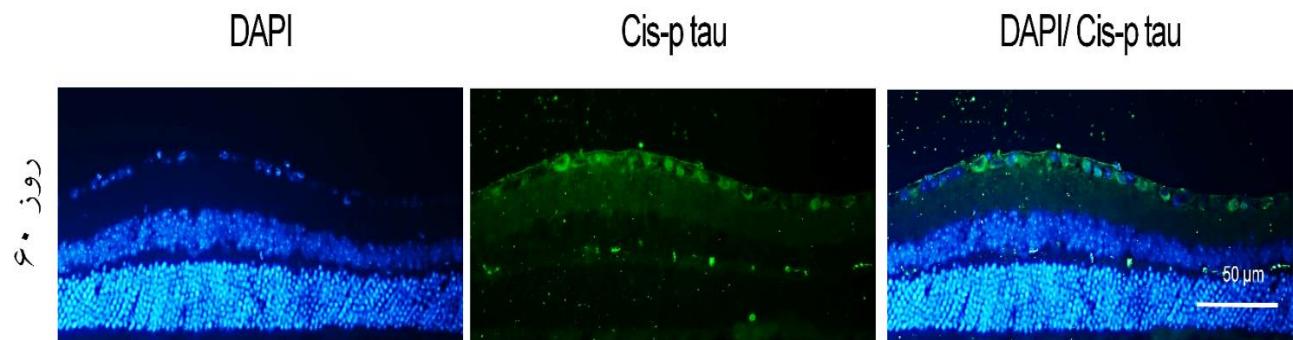
شکل ۲- بررسی حضور Cis-p tau در شبکیه و آکسون‌های عصب بینایی

الف) مقایسه کل بافت شبکیه سالم و آسیب دیده ۲۱ روز پس از آسیب و مشاهده تجمع پروتئین Cis-p tau در طول آکسون‌های شبکیه در مقایسه با عدم حضور آن در آکسون‌های شبکیه سالم به معنای تشکیل Cis-p tau به دنبال ایجاد آسیب عصب بینایی است.  
ب) حضور تأوه پاتوژن در طول آکسون‌های عصب بینایی آسیب دیده تایید کننده تولید و انتشار این پروتئین در پی آسیب است. (برش طولی از عصب بینایی)

شبکیه با الگوی بیان هسته‌ای دیده می‌شد که نشان از ورود از سیتوپلاسم به هسته سلول‌ها را داشت. همچنین حضور تأوه پاتوژن در سایر لایه‌های سلول‌های عصبی شبکیه نیز بیانگر انتشار آن به سایر سلول‌ها بود (شکل ۳).

#### بررسی تجمع تأوه پاتوژن در برش‌های شبکیه:

شصت روز پس از آسیب عصب بینایی، برش‌های شبکیه را با آنتی‌بادی تأوه پاتوژن رنگ‌آمیزی کردیم. جالب توجه بود که پس از این مدت حضور تأوه پاتوژن در لایه سلول‌های گانگلیونی



شکل ۳- حضور Cis-p tau در هسته سلول‌های آسیب دیده، ۶۰ روز پس از آسیب

انواع نمونه‌های بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی دلیل اصلی بیماری‌زا را تجمعات پروتئین‌های تخریب‌گر از جمله پروتئین تأؤ پاتوژن معرفی شده است. فسفریلاسیون پروتئین تأؤ منجر به ناهنجاری و به هم ریختگی‌های اسکلت سلوکی و در نهایت آپوپتوز نورون‌ها می‌شود که در بیماری‌های تخریب عصبی مانند آزاریم (۱۱) یا در بیماری‌های عصب بینایی نظیر لهشدگی عصب بینایی (۱۵) یا گلوکوما (۴) مشاهده شده است. پروتئین تأؤ پاتوژن اثر پیش‌برنده روی مرگ نورون‌ها در سیستم عصبی مرکزی و شبکیه دارد و به عنوان عامل سمی اولیه در بیماری‌های تخریب عصبی شناسایی شده است (۱۶).

در سال ۲۰۱۵ دکتر شاه‌پسند و همکارانش نشان دادند که تجمع پروتئین تأؤ پاتوژن پس از آسیب‌های ضربه‌ای مغز ناشی از ورزش‌ها یا آسیب‌های نظامی در انسان و موش قابل رویت است (۱۱). در این حالت تجمع پروتئین تأؤ پاتوژن به صورت واپس‌به‌زمان افزایش می‌یافتد. در این تحقیقات تأؤ پاتوژن منجر به تأؤپاتی و پیشروی مرگ نورونی شده بود (۱۲، ۱۱).

هدف از این مطالعه تایید حضور و تجمع تأؤ پاتوژن در سلول‌های گانگلیون شبکیه به دنبال آسیب بود. محدودیت این مطالعه در بررسی زمان طولانی‌تر و تعداد بیشتر حیوانات است. ما در این مطالعه افزایش چشمگیر حضور تأؤ پاتوژن را بعد از آسیب عصب بینایی در لایه‌های عصبی شبکیه و عصب بینایی موش آسیب دیده دیدیم. این افزایش بیان همزمان با تخریب شبکه آکسونی لایه عصبی شبکیه بوده و همچنین همان‌طور که در تصاویر رنگ‌آمیزی شده مشاهده شد، بین همه سلول‌های لایه عصبی در طول شبکیه پخش شده و با گذر زمان در سلول‌های عصبی بیشتری دیده می‌شود. با گذشت ۲۱ روز از آسیب عصب بینایی آکسون‌های بیشتری از شبکیه موش آسیب دیده بیان پروتئین تأؤ پاتوژن را نشان دادند.

در این مطالعه به دلیل در دست داشتن آنتی‌بادی اختصاصی فرم پاتوژنیک تأؤ تهیه شده توسط دکتر شاه‌پسند، گزارش اختصاصی‌تری از انتشار پروتئین تأؤ در فرم پاتوژن به دست آوردیم و نتایج نشان‌دهنده این احتمال است که پس از آسیب

برش‌های شبکیه موش دو ماه پس از آسیب عصب بینایی، در پی رنگ‌آمیزی با آنتی‌بادی مونوکلونال Cis-p tau و DAPI، حضور Cis-p tau را همچنان در لایه سلول‌های گانگلیونی شبکیه نشان می‌دهند. در پی گذر زمان پس از آسیب، پروتئین تأؤ پاتوژن از سیتوپلاسم به هسته انتقال پیدا کرده است.

## بحث

به نظر می‌رسد که در پی آسیب عصب بینایی از نوع فیزیکی، مانند آسیب ترومای مغزی، پروتئین تأؤ هایپرفسفریله شده و سطح تأؤ پاتوژن آن در طی ساعات پس از آسیب در شبکیه افزایش یافت و این تجمع فقط در گروه آسیب دیده مشاهده می‌شود و در گروه سالم الگویی از بیان آن دیده نمی‌شود و به طور کل حضور نداشت، سپس در طی پیشروی بیماری، تجمع پروتئین تأؤ پاتوژن افزایش یافته و این پروتئین از سیتوپلاسم به هسته نیز منتقل شد. ۲۱ روز پس از آسیب، تجمع چشمگیر پروتئین تأؤ پاتوژن را در کل شبکیه مشاهده کردیم. قابل توجه این که اولین ساعتی که پروتئین تأؤ پاتوژن مشاهده شد ۲۴ ساعت پس از آسیب است و در ساعات ابتدایی‌تر اثری از آن قابل مشاهده نیست که نشان دهنده تشکیل فرم بیماری‌زا و افزایش تجمعات آن به دنبال آسیب است و احتمال می‌رود که جزو اولین نشانه‌های تخریب عصبی به شمار برود. اما در طی روزهای بعدی با انتشار این پروتئین از سیتوپلاسم به هسته، بیانگر مخبر بودن این پروتئین همانند مشاهداتی است که در مطالعات دکتر شاه‌پسند گزارش شده است (۱۱).

تخریب عصبی شبکیه توسط آپوپتوز سلول‌های گانگلیونی و عدم توانایی آکسون آنها در ترمیم و آسیب عصب بینایی در طی انواع بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی و یا بیماری‌های چشمی اتفاق افتاده و منجر به کم بینایی و در صورت پیشروی منجر به نابینایی می‌شود (۱۲). در حقیقت از آنجا که آکسون سلول‌های عصبی قادر به ترمیم خود نبوده و همچنین جایگزینی با سلول‌های عصبی جدید برایشان امکان‌پذیر نیست درمان بیماری‌های عصبی با چالش‌های زیادی روبرو است. با بررسی

## تأمین بودجه

هزینه این مطالعه توسط گرنت های فراهم شده از پژوهشگاه رویان و مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد) به شماره ۹۶۲۴۴ تامین شده است.

## تعارض منافع

نویسندها، تعارض منافعی را گزارش نکرده اند.

در مدل بیماری، این پروتئین منتشر می شود در حالی که در موش سالم دیده نمی شود. همچنین با بررسی های مختلفی که توسط تست های رفتاری گوناگون پس از جراحی بر روی موش انجام شد اثر جراحی و تخریب و لهشگی عصب بینایی و در نتیجه مشکل در بینایی و تضعیف آن در گذر زمان تایید شد. با اطلاعات به دست آمده از این مطالعه، می توان احتمال داد که تشکیل پروتئین تأؤ پاتوژن فاکتور سمی و مخرب در بقای نورون ها در اثر آسیب عصب بینایی است و منجر به تغییرات در لایه های سلول های عصبی شبکیه چشم می شود. با توجه به نتایج این مطالعه پیشنهاد می دهیم احتمالاً حذف یا مهار پروتئین تأؤ پاتوژن با روش های نوین از جمله استفاده از آنتی بادی می تواند تخریب عصب بینایی و از دست رفتن تدریجی بینایی را مهار یا تضعیف کند که نیازمند مطالعه بیشتر است.

## نتیجه گیری

به عنوان جمع بندی نهایی در پایان این مطالعه و با اطلاعات به دست آمده در انتهای کار، می توان گفت که احتمالاً انواع آسیب های عصب بینایی می توانند منجر به تشکیل و افزایش فرم پاتولوژیک پروتئین تأؤ شده که در طول شبکیه پخش شده و به دنبال آن شاهد کاهش سلول های عصب بینایی و در نتیجه اختلال عملکردی بینایی در پی از دست رفتن ارتباط سلول های بینایی با مغز و کم بینایی و در نهایت نابینایی خواهیم بود. بنابراین از آنجا که شناسایی عامل و یا عوامل بیماری زا و تخریب کننده قدم اول در درمان و حفاظت از عملکرد سلولی است، احتمال می دهیم با حذف این عامل پیش رونده پاتولوژیک، شاهد حفظ بیشتر سلول های گانگلیونی و در نتیجه حفظ ارتباط بیشتر سلول ها با مغز و در نهایت کاهش اختلالات بینایی باشیم که می تواند قدم بزرگی برای آینده بیماری های چشمی و کمک به بازگرداندن بینایی در بیماران باشد.

## ملاحظات اخلاقی

این مطالعه دارای کد اخلاق به شماره IR.ACECR.ROYAN.REC.1397.07 است.

## References

1. Liu Y, Pelak VS, Van Stavern G, Moss HE. Higher cortical dysfunction presenting as visual symptoms in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neurology*. 2020;11.
2. Tzekov R, Quezada A, Gautier M, Biggins D, Frances C, Mouzon B, et al. Repetitive mild traumatic brain injury causes optic nerve and retinal damage in a mouse model. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2014;73(4):345-61.
3. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*. 2016;139(11):2827-43.
4. Jackson GR, Owsley CJNc. Visual dysfunction, neurodegenerative diseases, and aging. 2003.
5. Lee AG, Martin COJO. Neuro-ophthalmic findings in the visual variant of Alzheimer's disease. 2004;111(2):376-80.
6. Guo L, Duggan J, Cordeiro MJCAR. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. 2010;7(1):3-14.
7. Ning A, Cui J, To E, Ashe KH, Matsubara JJIo, science v. Amyloid- $\beta$  deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease. 2008;49(11):5136-43.
8. Fontela YC, Kadavath H, Biernat J, Riedel D, Mandelkow E, Zweckstetter MJNc. Multivalent cross-linking of actin filaments and microtubules through the microtubule-associated protein Tau. 2017;8(1):1-12.
9. Ho W-L, Leung Y, Tsang AW-T, So K-F, Chiu K , Chang RC-CJMV. Tauopathy in the retina and optic nerve: does it shadow pathological changes in the brain? 2012;18:2700.
10. Lieven CJ, Millet LE, Hoegger MJ, Levin LAJEer. Induction of axon and dendrite formation during early RGC-5 cell differentiation. *Experimental eye research*. 2007;85(5):678-83.
11. Kondo A, Shahpasand K, Mannix R, Qiu J, Moncaster J, Chen C-H, et al. Antibody against early driver of neurodegeneration cis P-tau blocks brain injury and tauopathy. 2015;523(7561):431.
12. Seyedrazizadeh S-Z, Poosti S, Nazari A, Alikhani M, Shekari F, Pakdel F, et al. Extracellular vesicles derived from human ES-MSCs protect retinal ganglion cells and preserve retinal function in a rodent model of optic nerve injury. *Stem cell research & therapy*. 2020;11:1-13.
13. de Lima S, Koriyama Y, Kurimoto T, Oliveira JT, Yin Y, Li Y, et al. Full-length axon regeneration in the adult mouse optic nerve and partial recovery of simple visual behaviors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(23):9149-54.
14. Yin Y, Henzl MT, Lorber B, Nakazawa T, Thomas TT, Jiang F, et al. Oncomodulin is a macrophage-derived signal for axon regeneration in retinal ganglion cells. *Nature neuroscience*. 2006;9(6):843-52.
15. Bramblett GT, Harris JN, Scott LL, Holt AW. Traumatic Optic Nerve Injury Elevates Plasma Biomarkers of Traumatic Brain Injury in a Porcine Model. *Journal of Neurotrauma*. 2020.
16. Xu L, Ryu J, Nguyen JV, Arena J, Rha E, Vranis P, et al. Evidence for accelerated tauopathy in the retina of transgenic P301S tau mice exposed to repetitive mild traumatic brain injury. *Experimental neurology*. 2015;273:168-76.