Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine) **Original Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2022; Vol. 46; No. 3

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 60th 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

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۶، شماره ۳، سال ۱۴۰۱ شمسی، صفحات ۱۲۷ تا ۱۳۵

بررسی حضور تائو پاتوژن در عصب بینایی آسیب‌دیده موش کوچک آزمایشگاهی

سارا پوستی، کوروش شاه‌پسند، 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 دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۰۱

خلاصه

سابقه و هدف: از دست رفتن برگشت‌ناپذیر سلول‌های گانگلیونی شبکیه بر اثر بیماری‌های تخریب عصبی منجر به نابینایی می‌شود. از آنجا که تخریب سلول های عصبی به صورت غیر قابل برگشت و پیش‌رونده است، شناسایی عوامل تخریب‌گر و جلوگیری از ایجاد این تخریب اهمیت ویژه‌ای در حفظ بینایی دارد. مطالعات اخیر، تشکیل تائو پاتوژن در سیستم عصبی مرکزی را به عنوان عامل مهم و پیش‌برنده تخریب عصبی در پی ضربات مغزی نشان داده‌اند. به ویژه نشان داده شد که کانفورمر سیس (Cis-p tau) تائو فسفریله به شدت سمی بوده و نهایتاً سبب مرگ سلول‌های عصبی می‌شود. در این مطالعه ما به بررسی حضور تائو پاتوژن در جسم سلولی و آکسون آسیب دیده سلول‌های گانگلیونی شبکیه برای اولین بار پرداختیم.

روش کار: روش ما به صورت آزمایش تجربی و با اثر مداخله‌ای بر سلول‌های گانگلیونی شبکیه است. موش‌های کوچک آزمایشگاهی تحت له‌شدگی عصب بینایی قرار گرفتند و در نتیجه آکسون سلول‌های گانگلیونی دچار آسیب شده و ارتباط چشم و عصب بینایی تحت تاثیر قرار گرفت. بینایی و رفتار موش پس از جراحی توسط تست رفتاری Visual cliff بررسی شد تا از تاثیر جراحی بر له‌شدگی عصب بینایی مطمئن شویم. سپس وجود تائو پاتوژن در جسم سلولی و آکسون عصب بینایی به وسیله رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسنت اختصاصی پروتئین تائو در طی ۶۰ روز پس از آسیب بررسی شد.

یافته‌ها: اولین نشانه‌های تجمّع تائو پاتوژن ۲۴ ساعت پس از آسیب عصب بینایی در لایه سلول‌های گانگلیون پس از رنگ‌آمیزی با آنتی‌بادی اختصاصی پروتئین تائو دیده شد، به طوری که در طی روزهای بعدی در نواحی بیشتری دیده شد. مشاهده ما در روز ۶۰ پس از آسیب، مبنی بر حضور پروتئین تائو پاتوژن در هسته سلول‌های گانگلیون بود. همچنین اثبات بالارفتن بیان تائو پاتوژن به صورت کمی شده در مطالعه دیگری انجام شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که تائو پاتوژن پس از آسیب له‌شدگی عصب بینایی، در سلول‌های شبکیه موش کوچک آزمایشگاهی تجمّع می‌کند. بر این اساس می‌توان حضور تائو پاتوژن را به صورت کیفی به عنوان یکی از عوامل حاضر پس از آسیب عصب بینایی در شبکیه چشم و لایه سلول‌های عصبی آن نشان داد و همچنین میزان افزایش بیان آن در مطالعه دیگر اثبات شد. این پژوهش تا به حال در هیچ مطالعه‌ای در شبکیه چشم نشان داده نشده بود.

واژگان کلیدی: سلول‌های 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

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

مقدمه

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 نابجای آنها و در ادامه ایجاد تجمعات پروتئینی درون‌سلولی یا خارج سلولی سبب پیشروی تخریب عصبی می‌شود (۳-۱). شواهد به‌دست‌آمده از بیماران مبتلا به آلزایمر به عنوان یکی از مهم‌ترین بیماری‌های تخریب عصبی، نشان می‌دهد که سیستم بینایی این بیماران تحت تأثیر فرایندهای تخریب عصبی قرار می‌گیرد. مشکلاتی از قبیل ناتوانی در خواندن (۴, ۵)، عدم پیدا کردن اشیا، درک عمق و ارتفاع، درک حرکات (۵)، عدم تشخیص رنگ (۱) و سایر مشکلات بینایی بیماران آلزایمری را درگیر می‌کند. به‌طور کل این تغییرات بیماری‌زا تا حد زیادی به تجمّعات پروتئینی آمیلویید بتا و تجمعات تائو در سلول‌های عصبی مربوط است (۶, ۷). با افزایش دانش در رابطه با سمیت پروتئین تائو، از نقش پررنگ احتمالی آن در مشکلات شبکیه نباید غافل شد. تائو پروتئین مهمی است که در مسیرهای عصبی متعدد از جمله پایداری میکروتوبول‌ها و انتقالات آکسونی برهم‌کنش دارد (۸, ۹). پروتئین تائو در سلول‌های گانگلیونی شبکیه حضور دارد و نقش مهمی در تکوین آکسونی و بقای سلول‌های گانگلیونی ایفا می‌کند (۱۰). درسال ۲۰۱۵ نشان داده شد که پروتئین تائو درترئونین ۲۳۱ به دو فرم سیس تائو (تائو پاتوژن) و ترانس تائو وجود دارد که فرم ترانس آن فیزیولوژیک و فرم سیس که در آسیب و تخریب عصبی دیده‌شده، پاتولوژیک است. این مطالعه نشان داد که فرم تائو پاتوژن به عنوان فاکتوری کلیدی در مرگ نورون‌های مغزی به شمار می‌آید. (۱۱) از آنجاکه قدرت بازسازی سلول‌های گانگلیونی شبکیه پستانداران بسیار محدود است، آسیب محدود به ناحیه عصب بینایی معمولاً منجر به پیشرفت تخریب 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 کم‌بینایی و نابینایی می‌شود (۱۲). مطالعات نشان داده که فرآیندهای مرگ سلولی در لهشدگی عصب بینایی مانند آسیب ترومای مغزی عمل کرده و مکانیسم عملکردی یکسانی دارند. (۱۱) هدف این مطالعه شناسایی حضور و بررسی پروتئین « تائو پاتوژن» به عنوان میانجی‌گر احتمالی تخریب سلول‌های گانگلیونی شبکیه در آسیب عصب بینایی موش کوچک آزمایشگاهی است. این مطالعه می‌تواند پایه گذار راهی برای حذف یک عامل تخریب گر سلول‌های گانگلیونی شبکیه در اثر بیماری‌های عصب بینایی و انواع تروما 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 و رعایت نکات اخلاقی انجام پذیرفته است.

حیوانات:

موش‌های کوچک آزمایشگاهی نژاد C57-BL6 هشت هفته‌ای با وزن تقریبی ۲۵-۲۰ 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 با کد اخلاق شماره IR.ACECR.ROYAN.REC.1397.07 استفاده شدند.

مدل بیماری:

حیوانات در دو گروه سالم (شش موش) و آسیب عصب بینایی روز۳ (شش موش) و روز ۲۱ (شش موش) تحت بیهوشی با کتامین/ زایلازین 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 اربیتال مواظبت شد. با دقت کره چشم به سمت جلو هل داده شده و عضلات با فورسپس نگه

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

داری شد، یک برش طولی در اپی‌نوریوم عصب داده شد به‌طوری‌که به ورید و شریان چشمی آسیبی وارد نشود. سپس در فاصله یک میلی‌متری 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 به‌صورت موضعی استفاده شد (۱۲-۱۴).

برای تایید اثر جراحی بر بینایی موش‌ها، 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 موش‌ها طراحی شدند (۱۳).

روش تهیه برش‌های شبکیه و عصب بینایی:

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

رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسنت برای شناسایی و بررسی پروتئین سیس تائو:

برای بررسی حضور پروتئین تائو پاتوژن در شبکیه و عصب بینایی، برش‌های شبکیه و عصب بینایی موش در ساعات مختلف پس از آسیب تهیه و سپس رنگ‌آمیزی ایمونوفلوئورسنت در هر دو گروه سالم و مدل انجام شد. در این تکنیک رنگ‌آمیزی، از آنتی‌بادی اختصاصی تائو پاتوژن(غیرتجاری و اختصاصی دکتر شاه پسند) با غلظت ۱:۴۰۰ برای شناسایی حضور پروتئین آن استفاده شد. به منظور رنگ‌آمیزی کل شبکیه، چشم موش‌ها در زمان‌های 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 به‌صورت یکدست و کامل خارج شد. پس از نفوذ پذیر کردن با تریتون ۰/۵ درصدبه 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) به مدت ۳۰ دقیقه، آنتی‌بادی ثانویه (mouse anti goat 488 Flour Alexa: United StatesInvitrogen) 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 میکروسکپ فلورسنت شدند (۱۱, ۱۳).

در نهایت تصاویر با میکروسکوپ فلوئورسنت Olympus IX 71 گرفته شده و در نرم‌افزار فتوشاپ روی هم ادغام شدند.

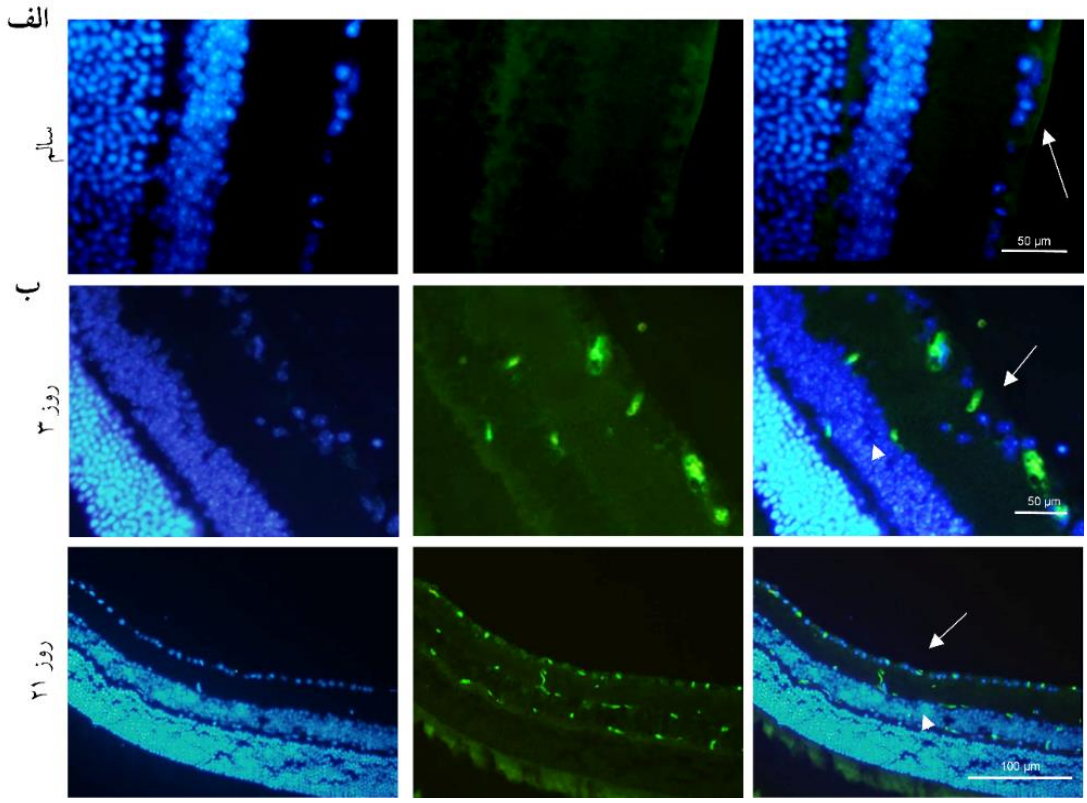
یافته‌ها

حضور پروتئین تائو پاتوژن در شبکیه آسیب دیده موش:

با بررسی توسط آنتی بادی اختصاصی تائو پاتوژن و رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسنت در گروه کنترل، شبکیه موش سالم، اثری از پروتئین تائو پاتوژن دیده نشد (شکل ۱ قسمت الف). اولین زمان حضور آنتی‌ژن تائو پاتوژن در لایه‌های شبکیه موش حدود ۲۴ ساعت پس از آسیب بود. در طی سه روز پس از آسیب، میزان تشکیل تائو پاتوژن رو به افزایش گذاشت و شاهد تجمّع بیشتری از آن در لایه سلول‌های گانگلیونی بودیم. نکته قابل توجه در روز ۲۱ پس از آسیب است که تائو پاتوژن علاوه بر تجمّع بیشتر در لایه سلول‌های گانگلیونی به سایر لایه‌های شبکیه نیز انتشار پیدا کرد و شاهد درگیری سلول‌های 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 نرم‌افزار پریزم و تست آماری one way ANNOVA افزایش حضور پروتئین تائو در گروه آسیب عصب بینایی اثبات و گزارش شده است (۱۲).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]



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

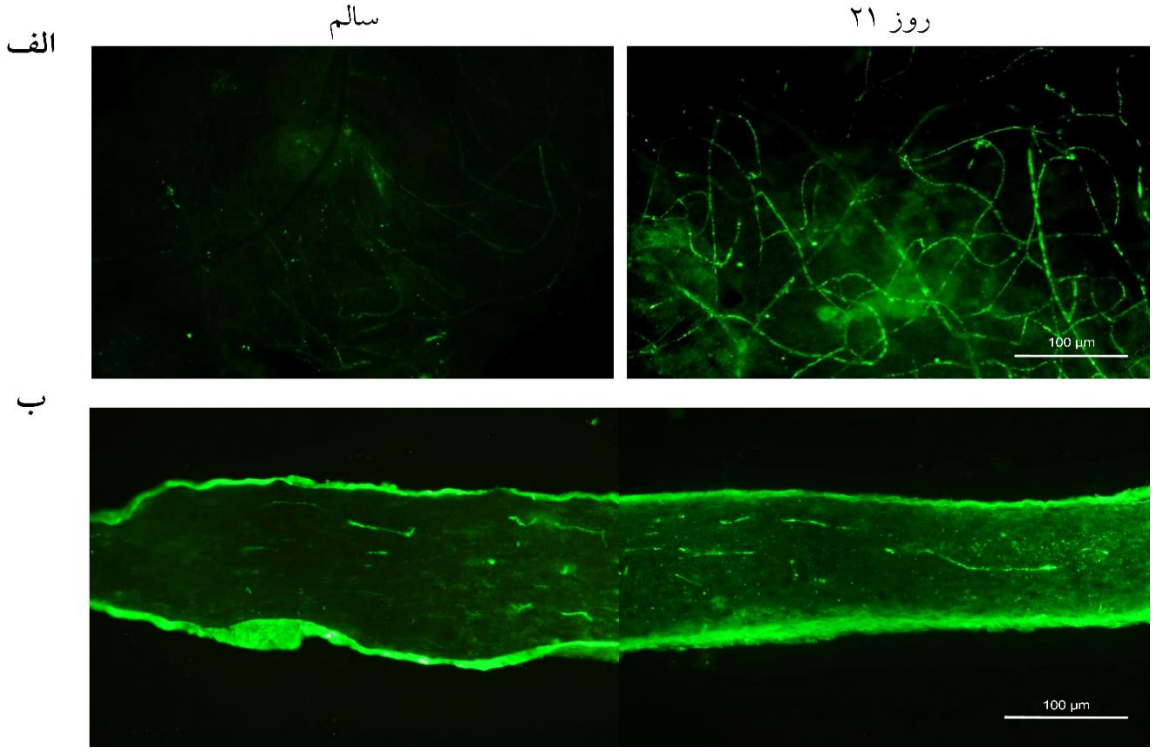
الف) شبکیه سالم موش سالم، رنگ‌آمیزی شده با آنتی‌بادی Cis-p tau (به رنگ سبز) و DAPI (به رنگ آبی) به منظور رنگ‌آمیزی هسته سلول‌ها (GCL: Ganglion cell layer/ IPL: Inner plexiform layer/ INL: Inner nuclear layer/ ONL: Outer nuclear layer) پیکان اشاره به سلول دارد که در اطراف هسته آن بیان پروتئین تائو دیده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

ب) حضور Cis-p tau در ساعات مختلف پس از آسیب: ۳روز 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 تائو پاتوژن را نشان می‌دهد که اطراف هسته در سیتوپلاسم بیان شده است.

شناسایی پروتئین تائو پاتوژن در آکسون‌های آسیب دیده سلول‌های عصبی شبکیه:

با رنگ‌آمیزی کل شبکیه با آنتی‌بادی سیس تائو، الگوی تجمّعی آنتی‌ژن تائو 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 تجمّعی از پروتئین تائو پاتوژن هستند. در حالی‌که در نمونه سالم هیچ نشانه‌ای از حضور این پروتئین تخریب‌کننده مشاهده نمی‌شود. پس از بررسی کلی، آکسون‌ها را در مقاطع طولی عصب بینایی سالم و آسیب دیده بررسی کردیم و همان الگوی تجمّع آنتی‌ژن تائو پاتوژن را در طول آکسون‌های عصب بینایی هم مشاهده کردیم که در گروه سالم مشاهده نمی‌شد (شکل ۲ قسمت ب).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]



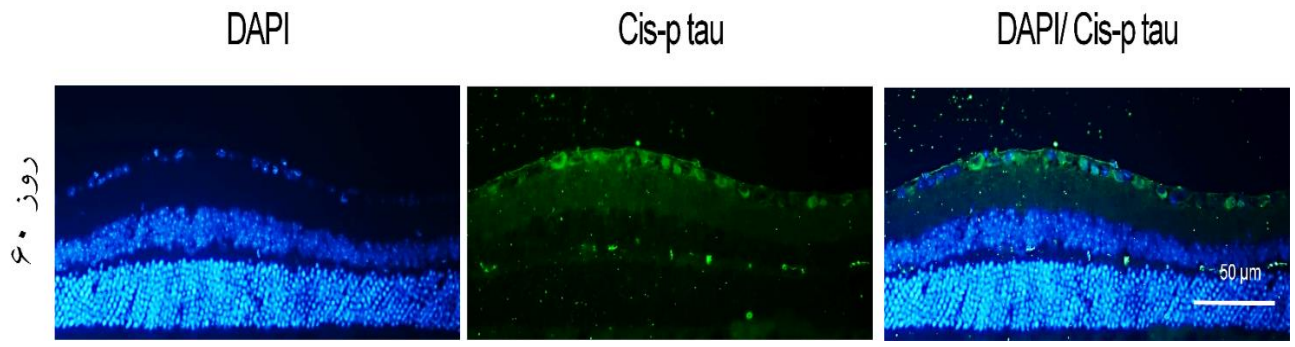
شکل ۲- بررسی حضور Cis-p tau در شبکیه و آکسون‌های عصب بینایی

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 درآکسون های شبکیه سالم به معنای تشکیل Cis-p tau به دنبال ایجاد آسیب عصب بینایی است.

ب) حضور تائو پاتوژن در طول آکسون‌های عصب بینایی آسیب دیده تایید کننده تولید و انتشار این پروتئین در پی آسیب است. (برش طولی از عصب بینایی)

بررسی تجمّع تائو پاتوژن در برش‌های شبکیه:

شصت روز پس از آسیب عصب بینایی، برش‌های شبکیه را با آنتی‌بادی تائو پاتوژن رنگ‌آمیزی کردیم. جالب توجه بود که پس از این مدت حضور تائو پاتوژن در لایه سلول‌های گانگلیونی شبکیه با الگوی بیان هسته‌ای دیده می‌شد که نشان از ورود از سیتوپلاسم به هسته سلول‌ها را داشت. همچنین حضور تائو پاتوژن در سایر لایه‌های سلول‌های عصبی شبکیه نیز بیانگر انتشار آن به سایر سلول‌ها بود (شکل ۳).



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

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

برش‌های شبکیه موش دو ماه پس ازآسیب عصب بینایی، در پی رنگ‌آمیزی با آنتی بادی 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 تائو 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 تائو هایپرفسفریله شده و سطح تائو پاتوژن آن در طی ساعات پس از آسیب در شبکیه افزایش یافت و این تجمع فقط در گروه آسیب دیده مشاهده می‌شد و در گروه سالم الگویی از بیان آن دیده نمی‌شد و به طور کل حضور نداشت، سپس در طی پیشروی بیماری، تجمع پروتئین تائو پاتوژن افزایش یافته و این پروتئین از سیتوپلاسم به هسته نیز منتقل شد. ۲۱ روز پس از آسیب، تجمع چشم‌گیر پروتئین تائو پاتوژن را در کل شبکیه مشاهده کردیم. قابل توجه این که اولین ساعتی که پروتئین تائو 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 نشانه های تخریب عصبی به شمار برود. اما در طی روزهای بعدی با انتشار این پروتئین از سیتوپلاسم به هسته، بیانگر مخرب 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). درحقیقت 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 چالش های زیادی روبه‌رو است. با بررسی انواع نمونه‌های بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی دلیل اصلی بیماری‌زا را تجمعات پروتئین‌های تخریب‌گر از جمله پروتئین تائو پاتوژن معرفی شده است. فسفریلاسیون پروتئین تائو منجر به ناهنجاری و به‌هم‌ریختگی‌های اسکلت سلولی و در نهایت آپوپتوز نورون‌ها می‌شود که در بیماری‌های تخریب عصبی مانند آلزایمر (۱۱) یا در بیماری‌های عصب بینایی نظیر له‌شدگی عصب بینایی (۱۵) یا گلوکوما (۴) مشاهده شده است. پروتئین تائو 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 تائو 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 تائو پاتوژن به صورت وابسته به زمان افزایش می‌یافت. در این تحقیقات تائو پاتوژن منجر به تائوپاتی و پیشروی مرگ نورونی شده بود (۱۱, ۱۲).

هدف از این مطالعه تایید حضور و تجمع تائو 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 تائوی 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 همان طور 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 تائوی پاتوژن را نشان دادند.

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

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

در مدل بیماری، این پروتئین منتشر می‌شود در حالی که در موش سالم دیده نمی‌شود. همچنین با بررسی های مختلفی که توسط تست‌های رفتاری گوناگون پس از جراحی بر روی موش انجام شد اثر جراحی و تخریب و لهشدگی عصب بینایی و در نتیجه مشکل در بینایی و تضعیف آن در گذر زمان تایید شد.

با اطلاعات به‌دست آمده از این مطالعه، می‌توان احتمال داد که تشکیل پروتئین تائو پاتوژن فاکتور سمی و مخرب در بقای نورون‌ها در اثر آسیب عصب بینایی است و منجر به تغییرات در لایه‌های سلول‌های عصبی شبکیه چشم می‌شود. با توجه به نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌دهیم احتمالاً حذف یا مهار پروتئین تائو پاتوژن با روش‌های نوین از جمله استفاده از آنتی‌بادی می‌تواند تخریب عصب بینایی و از دست رفتن تدریجی بینایی را مهار یا تضعیف کند که نیازمند مطالعه بیش‌تر است.

نتیجه‌گیری

به عنوان جمع‌بندی نهایی در پایان این مطالعه و با اطلاعات به دست آمده در انتهای کار، می‌توان گفت که احتمالاً انواع آسیب‌های عصب بینایی می‌توانند منجر به تشکیل و افزایش فرم پاتولوژیک پروتئین تائو شده که در طول شبکیه پخش شده و به دنبال آن شاهد کاهش سلول‌های عصب بینایی و درنتیجه اختلال عملکردی بینایی در پی از دست رفتن ارتباط سلول‌های بینایی با مغز و کم بینایی و در نهایت نابینایی خواهیم بود. بنابراین از آنجا که شناسایی عامل و یا عوامل بیماری‌زا و تخریب‌کننده قدم اول در درمان و حفاظت از عملکرد سلولی است، احتمال می‌دهیم با حذف این عامل پیش‌رونده پاتولوژیک، شاهد حفظ بیشتر سلول‌های گانگلیونی و در نتیجه حفظ ارتباط بیشتر سلول‌ها با مغز و در نهایت کاهش اختلالات بینایی باشیم که می‌تواند قدم بزرگی برای آینده بیماری‌های 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.

تأمین بودجه

هزینه این مطالعه توسط گرنت‌های فراهم شده از پژوهشگاه رویان و مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد) به شماره ۹۶۲۲۴۴ تامین شده است.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده اند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

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-β 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.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]