مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۳، شماره ۲، تابستان ۹۲، صفحات ۸۶ تا ۹۲

Original Article

بررسی اثر نوروتروفیک تاکرولیموس (FK506) بر سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی ویستار متعاقب ایسکمی/ رپرفیوژن فراگیر گذرا

زهرا نادیا شریفی[۱]، فرید ابوالحسنی[۲]، غلامرضا حسن زاده[۲]، محمدرضا زرین دست[۳]، شبنم موثقی[۴]

[۱] مربی، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
[۲] دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۳] استاد، گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۴] استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: *ایسکمی مغزی به عنوان یک معضل بزرگ جهانی شناخته شده است و ری‌پرفیوژن متعاقب آن در نهایت منجر به مرگ برنامه ریزی شده سلولی یا آپوپتوز می‌گردد. نواحی مشخصی از مغز و انواع خاصی از نورون‌ها از جمله نورون‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ نسبت به ایسکمی مغزی حساسترند. از آنجایی که اخیراً استفاده از ایمونوفیلین لیگاندها یک استراتژی مناسب وجدید به عنوان یک نوروپروتکتور و محرک نوروژنز مورد ملاحظه قرار گرفته است و هنوز بررسی دقیقی در مورد زمان مناسب تزریق به منظور بررسی اثر نوروتروفیک این گروه از داروها در هیپوکامپ متعاقب ایسکمی/ریپرفیوژن فراگیر گذرا در مدل‌های تجربی صورت نگرفته است، در این تحقیق اثر نوروتروفیک تاکرولیموس را بر روی ناحیه CA1 هیپوکامپ ۴۰ رأس موش صحرایی نر ویستار در۸ گروه آزمایشی مورد بررسی قرار دادیم.*

روش بررسی: *مدل ایسکمی توسط بستن دو طرفه شریان‌های کاروتید مشترک ایجاد شد. برای پیدا کردن مناسب‌ترین زمان تزریق به منظور بیشترین اثر نوروتروفیک برای دوز ۶mg/kg، تزریق به صورت یک تک دوز و دو دوز با فواصل ۶، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت انجام شد.*

یافته‌ها: *تزریق دو دوز ۶mg/kg دارو با فاصله ۴۸ ساعت مناسب‌ترین زمان برای تزریق دارو است.*

نتیجه‌گیری: *به نظر می‌رسد که تاکرولیموس می‌تواند به عنوان داروی نوروتروفیک برای درمان ایسکمی ناشی از آسیب‌های مغزی استفاده شود.*

واژگان کلیدی: *ایسکمی / رپرفیوژن، هیپوکامپ، تاکرولیموس، نوروتروفیک.*

مقدمه

ایسکمی مغزی یک معضل بزرگ جهانی شناخته شده است. سکته، مهم‌ترین دلیل ایسکمی مغزی است که بعد از انفارکتوس میوکارد و سرطان، سومین عامل مرگ و میر در کشورهای غربی می‌باشد. ایسکمی مغزی منجر به اختلالات حرکتی، حسی و بینایی، اختلال تکلم (aphasia)، اختلالات رفتاری بخصوص اختلال یادگیری فضایی (Spatial learning) می‌گردد (۳-۱).

ضایعات رپرفیوژن به آسیب‌هایی گفته می‌شود که در اثر بازگشت جریان خون به بافت بعد از مدتی ایسکمی، ایجاد می‌شود. فقدان اکسیژن و مواد غذایی، وضعیت خاصی را ایجاد می‌کند. در نتیجه، بازگشت دوباره گردش خون می‌تواند منجر به بروز التهاب و ضایعات اکسیداتیو در اثر ایجاد استرس اکسیداتیو گردد.

آسیب‌هایی که در اثر رپرفیوژن ایجاد می‌شود، در نتیجه عملکرد التهابی بافت ضایعه دیده است. گلبول‌های سفید خون با برقراری مجدد خون باعث آزاد سازی فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین و رادیکال‌های آزاد در بافت ضایعه دیده می‌گردند. جریان خون بازگشتی موجب برگشت اکسیژن به سلول‌ها و آسیب‌های ناشی از آزاد شدن رادیکال‌های آزاد می‌گردد. این امر می‌تواند بر روی

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، دکتر شبنم موثقی
(**email**: sm_movassaghi@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۱۰/٤
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۲/۲

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

علامت‌دهی (signaling) تاثیر گذاشته و باعث مرگ برنامه ریزی شده سلولی (Apoptosis) شود (۴).

رپرفیوژن نقش مهمی در مراحل ایسکمی مغزی دارد که در انواع سکته‌ها و ضربه‌های مغزی شاهد آن هستیم (۵). نواحی مشخصی از مغز و انواع خاصی از نورون‌ها، نظیر نورون‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ واجسام مخطط (Corpus Striatum)، نسبت به ایسکمی مغزی حساستر می‌باشند (۱۰-۶).

اثرحفاظتی بیش از ۱۰۰ ماده بر روی مرگ برنامه ریزی شده سلولی در مدل‌های آزمایشگاهی ثابت شده است (۱۱)، ولی متأسفانه بر خلاف نتایج امیدبخشی که از مدل‌های حیوانی در جلوگیری از این نوع مرگ سلولی به دست آمده، هیچ استراتژی فارماکولوژی مؤثری برای مقابله با معضل ایسکمی پیدا نشده است. این امر شاید به دلیل کمبود اثر و یا عوارض جانبی دارو باشد (۱۲، ۱۳). با کشف این مطلب که بعضی از گروه‌های مواد فوق الذکر، دارای خاصیت حفاظتی بر علیه مسمومیت سلول عصبی (neurotoxicity) متعاقب افزایش گلوتامات می‌باشند، ایمونوفیلین‌ها به عنوان موادی که از نورون‌ها در برابر آسیب‌ها محافظت می‌کنند مورد توجه قرار گرفتند (۱۴).

لیگاندهای ایمونوفیلین ترکیباتی هستند که برای درمان ضایعات عصبی و بیماری‌های نورولوژیکی نیز کاربرد دارند. بر خلاف نوروتروپین‌ها (neurotrophin)، از سد خونی عبور می‌کنند و به صورت خوراکی در ایسکمی‌های مدل حیوانی، صدمات ضربه‌ای و ضایعات تخریبی بافت عصبی مؤثرند. این امر باعث شده که اخیراً استفاده از ایمونوفیلین لیگاندها به عنوان یک استراتژی مناسب و جدید برای حفاظت از عصب، مورد استفاده قرار گیرند (۱۶-۱۴). نقش‌های عملکردی وسیعی در ارتباط با تاکرولیموس (FK506) که به عنوان یک داروی سرکوبگر سیستم ایمنی استفاده می‌شود شناخته شده است که مرتبط با مکانیزم‌های وابسته و غیروابسته به کلسی‌نورین (Calcineurin) می‌باشد. در این بررسی‌ها اثر حفاظتی تاکرولیموس را در ارتباط با مکانیزم وابسته به کلسی‌نورین و از طریق کاهش تولید نیتریک اکسید و اثر نورون‌زایی آن را مرتبط با عملکردهای غیروابسته به کلسی‌نورین ذکر می‌کنند (۱۷).

در مطالعه حاضر، ما به بررسی اثر نوروتروفیک زمان‌های مختلف تزریق تاکرولیموس (FK506) بر روی ناحیه CA1 هیپوکامپ مغز موش صحرایی به دنبال ایسکمی فراگیر گذرا می‌پردازیم.

مواد و روشها

حیوانات

این مطالعه بر روی ۴۰ رأس موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم انجام شد. حیوانات به ۸ گروه تقسیم شدند. حیوانات از گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران تهیه شده ودر شرایط استاندارد آزمایشگاهی (۱۲ ساعت روشنایی- ۱۲ ساعت تاریکی) با درجه حرارت ۲۴ – ۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. آب و غذا به مقدار کافی در دسترس حیوان قرار گرفت.

گروه ها

رت‌ها به طور تصادفی به ۸ گروه زیر تقسیم شدند:

۱- گروه شاهد: موش‌ها فقط توسط پنتوباربیتال سدیم بیهوش شدند.

۲- گروه ایسکمی: بعد از بیهوش کردن، شریانهای کاروتید مشترک دو طرف حیوان به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند.

۳- گروه آزمایشی ۱: بعد از بیهوشی و ایسکمی به مدت ۲۰ دقیقه، تزریق ۶mg/kg تاکرولیموس به صورت داخل وریدی در زمان رپرفیوژن انجام شد.

۴- گروه آزمایشی ۲: بعد از بیهوشی و ایسکمی به مدت ۲۰ دقیقه، اولین دوز دارو به میزان ۶mg/kg به صورت داخل وریدی در ابتدای بازگشت مجدد خون و تزریق بعدی ۶ ساعت بعد انجام شد.

۵- گروه آزمایشی ۳: بعد از بیهوشی و ایسکمی ۲۰ دقیقه‌ای، اولین دوز دارو به میزان ۶mg/kg به صورت داخل وریدی در ابتدای بازگشت مجدد خون و تزریق بعدی ۲۴ ساعت بعد انجام شد.

۶- گروه آزمایشی ۴: بعد از بیهوشی و ایسکمی به مدت ۲۰ دقیقه، اولین دوز دارو به میزان ۶mg/kg به صورت داخل وریدی در ابتدای بازگشت مجدد خون و تزریق بعدی ۴۸ ساعت بعد انجام شد.

۷- گروه آزمایشی ۵: بعد از بیهوشی و ایسکمی به مدت ۲۰ دقیقه، اولین دوز دارو به میزان ۶mg/kg به صورت داخل وریدی در ابتدای بازگشت مجدد خون و تزریق بعدی ۷۲ ساعت بعد انجام شد.

۸- گروه آزمایشی ۶: حیوانات این گروه بعد از انجام بیهوشی و ایسکمی به مدت ۲۰ دقیقه، به مدت ۳ ماه نگاه داشته شدند.

حیوانات تمامی گروه‌های بالا به جز گروه آزمایشی ۶، بعد از ۹۶ ساعت، ذبح و هیپوکامپ آنها به منظور رنگ‌آمیزی نیسل و متد تانل آماده گردیدند.

روش جراحی

حیوانات توسط پنتوباربیتال سدیم (۴۰ mg/kg) بیهوش شدند. متعاقب یک برش عمودی در ناحیه گردن، شریان‌های کاروتید مشترک هر دو سمت در معرض دید قرار گرفت و پس از جداسازی عصب واگ، توسط کلامپ میکروسرجری

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

یاشارگیل به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند. در طول زمان ایسکمی درجه حرارت بدن حیوان مرتباً بررسی می‌شد. سپس کلامپ‌ها برداشته و گردش خون مجدداً برقرار گردید. تمامی حیوانات ۷ گروه اول، ۴ روز بعد از ایسکمی مجدداً بیهوش شده و مغز آنها با روش پرفیوژن توسط پارافرمالدئید ۴٪ فیکس و سپس از جمجمه خارج و در محلول پارفرمالدئید ۴٪ قرار داده شد. مغز رت‌های گروه آخر بعد از ۳ ماه به طریق گفته شده آماده و مقطع گیری گردید.

رنگ‌آمیزی نیسل

پس از ثبوت و آماده سازی، مقاطع کورونال با استفاده از دستگاه میکروتوم روتاری به ضخامت ۱۰µ در فاصله ۵-۲/۳ mm از خلف برگما (Bregma) تهیه و بر روی لام‌های ژلاتینه منتقل گردیدند و توسط روش نیسل رنگ‌آمیزی شدند.

نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۴۰۰× بررسی شدند و فقط نورون‌های هرمی شکل که هسته و هستک واضح و مشخص داشتند، به عنوان سلول‌های زنده و سالم در نظر گرفته شدند. از هر نمونه، ۸ فتومیکروگراف تهیه شد که سه فتومیکروگراف با حداقل فاصله ۴۰ میکرون به طور تصادفی انتخاب و سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ آنها توسط نرم افزار image tools شمارش شدند و میانگین آنها منظور گردید.

رنگ‌آمیزی تانل (TdT Mediated dUTP Nike-End-Labeling)

پس از ثبوت و آماده سازی مقاطع کورونال به ضخامت ۳µ در فاصله ۵-۳۲ mm از خلف برگما تهیه گردید، رنگ‌آمیزی تانل انجام گردید. برای مشخص نمودن سلول‌های آپوپتوتیک، رنگ آمیزی تانل با استفاده از کیت تانل (Roche, Mannheim, Germany) و بر اساس پروتکل شرکت سازنده به شرح زیر انجام شد.

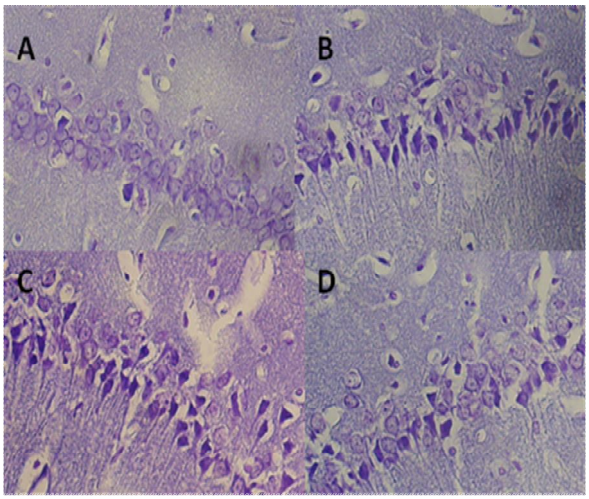
ابتدا مقاطع بافتی مورد نظر همراه با ۲۰-۱۰ میکرولیتر محلول پروتئیناز k در دمای ۳۷-۲۱ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰-۱۵ دقیقه انکوبه شدند و پس از شستشو با PBS به منظور نفوذپذیر کردن، به مدت دو دقیقه در یخ قرار گرفتند. سپس محلول TUNEL Reaction Mixture به میزان ۵۰ میکرولیتر به مقاطع افزوده شده و به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. بعد از شستشو با PBS و افزودن ۵۰ میکرولیتر محلول Converter-POD، نمونه‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند و دوباره توسط PBS شستشو داده شدند. ماده DAB به میزان ۱۰۰-۵۰ میکرولیتر به هر نمونه افزوده شده و به مدت ۲۰-۵ دقیقه در دمای ۲۵-۱۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه و در انتها توسط PBS شستشو داده شدند. از هر نمونه، ۴ فتومیکروگراف با بزرگنمایی ۴۰۰× تهیه شد که سه فتومیکروگراف به طور تصادفی انتخاب و سلول‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ توسط نرم افزار image tools شمارش شدند.

بررسی آماری

در این بررسی ما اثر زمان‌های متفاوت تاکرولیموس را بعد از ایسکمی بر روی سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ و همچنین تغییرات اندازه قطر این سلول‌ها و تعداد اجسام اپوپتوتیک را توسط رنگ آمیزی نیسل و تانل بررسی کردیم داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و توسط آزمون آماری ANOVA یک‌طرفه و تست Tukey تحلیل شدند و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. نمودارها توسط برنامه نرم‌افزاری Excel رسم گردید.

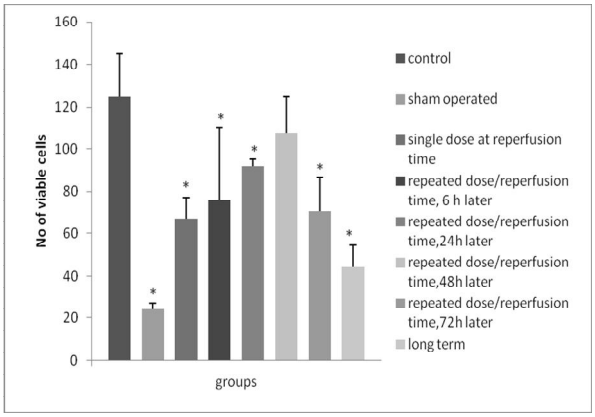
یافته‌ها

بستن شریان‌های کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه باعث کاهش تعداد قابل ملاحظه‌ای در سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ شد، به طوری که اختلاف آماری بین گروه شاهد و ایسکمی معنی‌دار بود، اما این اختلاف بین گروه شاهد و گروه آزمایشی ۴ معنی‌دار نبود. اختلاف بین گروه شاهد و گروه‌های دیگر به جز گروه آزمایشی ۴ معنی‌دار بود (شکل و نمودار ۱).



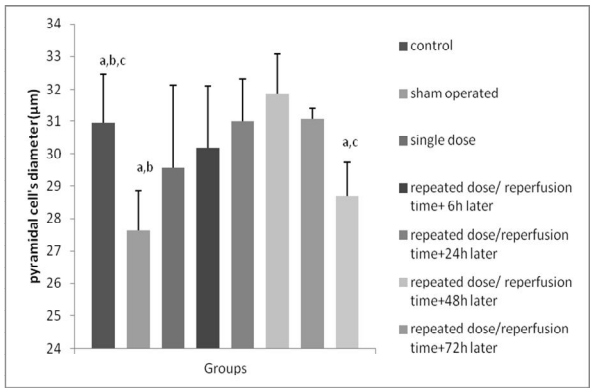
شکل ۱- فتومیکروگراف از مقاطع کرونال (کرزیل ویوله) از ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی. A : گروه شاهد، B: گروه ایسکمی، C : گروه آزمایشی یک دوز دارو گرفته، D: گروه آزمایشی دو دوز دارو گرفته در زمان رپرفیوژن+ ۴۸ ساعت بعد. رنگ آمیزی نیسل، بزرگنمایی ۴۰۰ ×

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]



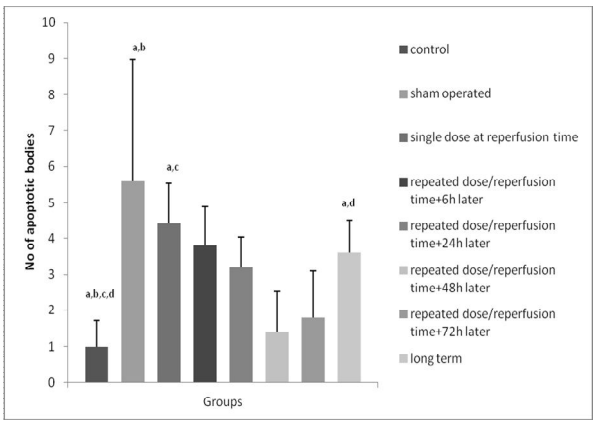
نمودار ۱- ارتباط بین زمان‌های متفاوت تزریق تاکرولیموس بر روی تعداد سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی.
*تفاوت معنی‌دار با دو گروه شاهد و گروه آزمایشی که دو دوز دارو در زمان رپرفیوژن و ۴۸ ساعت بعد دریافت کردند (P<۰/۰۵).

در بررسی اقطار سلول‌ها، اختلاف آماری بین گروه شاهد و گروه ایسکمی معنی‌دار بود، ولی با گروه‌های دیگر این اختلاف معنی‌دار نبود. تزریق دارو چه به صورت یک دوز و چه به صورت دو دوز و به هر فاصله زمانی باعث افزایش قطر سلول‌های ناحیه گردید (نمودار ۲).



نمودار ۲- ارتباط بین زمان‌های متفاوت تزریق تاکرولیموس بر روی قطر سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی.

در بررسی تعداد اجسام آپوپتوتیک، اختلاف آماری معنی‌داری با گروه شاهد دیده شد. اختلاف آماری بین گروه شاهد و گروهی که فقط یک دوز دارو دریافت کرده بودند، نیز معنی‌دار بود اما با گروه‌های دیگر تفاوت معنی‌داری نداشت.
این داده ها نشان داد که تزریق یک دوز از دارو باعث کاهش تعداد اجسام آپوپتوتیک دراین ناحیه خاص از هیپوکامپ نگردیده و برای کاهش آن، تزریق دو دوز دارو لازم است (نمودار ۳).



نمودار ۳- تعداد اجسام آپوپتوتیک ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه‌های مختلف آزمایشی.

بحث

مرگ تأخیری سلول عصبی بعد از ایسکمی/ رپرفیوژن در نواحی حساس دستگاه عصبی مرکزی مانند ناحیه CA1 هیپوکامپ ثابت شده است (۹). اخیراً استفاده از ایمونوفیلین لیگاندها به عنوان یک نوروپروتکتور و محرک نوروژنز مورد توجه قرار گرفته است. از آنجایی که این داروها از سد مغزی-خونی عبور می‌کنند و از طرفی به عنوان یک نوروپروتکتور بر علیه مسمومیت نورونی متعاقب افزایش گلوتامات عمل می‌کنند، استفاده از آنها برای درمان ضایعات عصبی و بیماری‌های نورولوژیکی توصیه می‌شود. می‌توان گفت که مهار کلسی نورین مهم‌ترین هدف این ترکیب است (۱۸).
یکی از این لیگاندها، تاکرولیموس (FK506) می‌باشد. کلسی‌نورین یکی از مهم‌ترین آنزیم‌هایی است که در تنظیم فسفوریلاسیون بسیاری از پروتئین‌ها نقش مهمی را ایفا می‌کند. از طرفی غلظت کلسی نورین در مغز ۳ تا ۱۰ برابر بیشتر از بافت‌های دیگر گزارش شده است (۲۱-۱۹). FK50 که یکی از داروهای تضعیف کننده ایمنی می‌باشد، به طور انتخابی و با تمایل بسیار بالا به پروتئین محلول دیگری که آن را FKBP12 می‌نامند متصل می‌گردد. این ترکیب یعنی FKBP-FK506 قادر است کلسی نورین را مهار نماید (۲۲). مشخص نمودن زمان‌های مختلف تزریق به منظور بیشترین اثر نوروتروفیک می‌تواند نتایج امید بخشی برای درمان بیماری‌های مغزی متعاقب ایسکمی ضایعات تروماتیک و اختلالات نورودژنراتیو فراهم آورد.
یافته‌های ما در این بررسی نشان داد که ایسکمی/ رپرفیوژن فراگیر گذرا در مغز به مدت ۲۰ دقیقه باعث مرگ تأخیری سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ گردیده و این سلول‌ها

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

کاهش قابل ملاحظه‌ای را هم درتعداد و هم اندازه سلول‌های فوق، متعاقب مرگ تأخیری نورون‌ها نشان دادند.

ضایعات بافتی که در اثر ایسکمی به وقوع می‌پیوندند، نتیجه یک سری وقایع پاتوفیزیولوژی است که افزایش غلظت گلوتامات را به همراه داشته و متعاقباً گیرنده‌های گلوتامات به خصوص NMDA را تحریک کرده که این امر می‌تواند منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی و در نتیجه مرگ سلولی گردد (۲۳). سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ بسیار حساس بوده و به سرعت نسبت به ایسکمی فراگیر عکس العمل نشان می‌دهند (۲۴، ۲۵). در تحقیق حاضر به نظر می‌رسد عملکردی مشابه با آنچه که شرح داده شد می‌تواند باعث مرگ سلول‌های هرمی ناحیه CA1 گردد.

مطالعات ما نشان داد که تزریق داخل وریدی تنها یک دوز از دارو به میزان ۶ mg/kg دقیقاً در زمان بازگشت مجدد جریان خون، موجب افزایش تعداد و اندازه سلول‌های هرمی ناحیه مشخصی از هیپوکامپ نمی‌گردد. همچنین این دوز نتوانست باعث کاهش اجسام آپوپتوتیک در ناحیه ضایعه دیده هیپوکامپ گردد. اما زمانی که دوز مکرر دارو پس از ۴۸ ساعت با همان میزان مورد استفاد قرار گرفت، تعداد و اندازه این سلول‌ها افزایش قابل ملاحظه‌ای یافت.

یافته‌های این تحقیق نشان داد که تاکرولیموس به عنوان یک داروی حفاظت کننده سلول عصبی می‌تواند مرگ تأخیری نورون را کاهش دهد. در عین حال، تزریق دوز مکرر این دارو می‌تواند منجر به کاهش اجسام آپوپتوتیک (سلول‌های تانل مثبت) در منطقه ایسکمی گردد. این امر نشان دهنده اثر حفاظتی داروی فوق می‌باشد. این یافته‌ها با مطالعات قبلی که مؤید اثر حفاظتی داروی تاکرولیموس می‌باشد مطابقت می‌کند (۲۸-۲۶). تحقیقات زیادی در ارتباط با خاصیت حفاظتی این دارو در مدل‌های مختلف ایسکمی در موش صحرایی، Gerbil و پستانداران دیگر انجام شده است (۳۱-۲۹). این مطالعات نشان می‌دهد که تاکرولیموس اثر حفاظتی خود را بر روی مرگ تأخیری نورون‌های هیپوکامپ از طریق مهار کردن تولید NO نشان می‌دهد (۳۲).

در عین حال این یافته‌ها با یافته‌های قبلی مبنی بر اینکه تزریق داخل وریدی فقط یک دوز این دارو فاقد اثر حفاظتی می‌باشد، همخوانی دارد (۳۳). اما با تحقیقات Ide مبنی بر اینکه تزریق داخل وریدی یک دوز از تاکرولیموس بلافاصله بعد از ایسکمی دارای اثر حفاظتی است، مغایراست (۳۴). به نظر می‌رسد که این اختلاف ناشی از این مسئله باشد که حساسیت سلول‌های پیرامیدال CA1 هیپوکامپ از ناحیه سپتال به سمت قطب تمپورال متفاوت است و همچنین میزان حساسیت سلول‌های یک بخش خاص مغز نیز با هم متفاوت می‌باشد، بنابراین اثرات حفاظتی دارو در بخش‌های مختلف مغز و حتی در قسمت‌های مختلف یک ناحیه خاص از مغز می‌تواند با هم متفاوت باشد (۳۳).

درمان با تاکرولیموس و مشتقات آن مانند L-685818 در موش‌های صحرایی که به آسیب جدی عصب سیاتیک دچار شده‌اند می‌تواند علاوه بر تسریع در بهبود عملکردی عصب باعث بازسازی الیاف میلینه نیز گردد (۳۴، ۳۵). FK506 همچنین قادر است با افزایش اثر نوروتروفیک خود باعث عصب دهی آلت تناسلی گردیده و از این طریق باعث بهبود عملکرد نعوظ در موش‌ها بعد از ضایعات گسترده در عصب فوق گردد (۳۶). یافته‌های ما نیز نشان داد که این دارو می‌تواند موجب افزایش تعداد و اندازه سلول‌های هرمی در ناحیه CA1 هیپوکامپ بعد از ایجاد ایسکمی فراگیر گذرا گردد که این امر تا حد زیادی به زمان تزریق بستگی دارد.

مکانیزمی که تاکرولیموس را قادر می‌سازد تا از آسیب‌های ایسکمیک مغزی جلوگیری کند، به خوبی شناخته نشده است و امکان دارد این مکانیزم بیشتر وابسته به ساخت پروتئین‌های جدید باشد تا مهار کلسی نورین (۳۷، ۳۸)، مسئله مهم دیگری که در دارو درمانی ضایعات مغزی نقش بسیار مهم و کلیدی را ایفا می‌کند، به دست آوردن مناسب‌ترین زمان استفاده از دارو است تا بتوان بهترین و اثر بخش‌ترین نتیجه را از درمان به دست آورد.

Bucher در سال ۱۹۹۷ نشان داد که FK506 هنگامی که حتی ۲ تا ۳ ساعت بعد از وقوع ایسکمی داده شود می‌تواند اثر حفاظتی خود را اعمال کند (۳۹). در مطالعه دیگری که توسط Arii و Furuichi در سال‌های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۳ بر روی مدل‌های ایسکمی فراگیر و منطقه‌ای گذرا انجام گردید، با تزریق دارو یک ساعت بعد از وقوع ایسکمی، اثر حفاظتی تاکرولیموس مشاهده گردید (۴۰، ۴۱).

در این مطالعه، بررسی بافت شناسی مشخص کرد که تزریق دو دوز FK506 به میزان ۶mg/kg در ابتدای زمان تزریق و ۴۸ ساعت بعد از ایسکمی می‌تواند علاوه بر اثر حفاظتی، افزایش تعداد نورون‌ها را در بافت هیپوکامپ باعث شود. بنابراین به نظر می‌رسد، تاکرولیموس به علت داشتن خواص نوروتروفیک می‌تواند به عنوان یک گزینه درمانی برای ضایعات ایسکمی مغزی در نظر گرفته شود، گرچه مطالعات بیشتری برای تأیید این فرضیه مورد نیاز است.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

REFERENCES

1. Bokura H, Robinson RG. Long term cognitive impairment associated with caudate stroke. Stroke 1997; 28:970-75.
2. Braduik B, Sonesson B and Holtas S. Spatial impairment hallowing right hemisphere transient ischemic attackts in patients without carotid artery stenosis. Acta Neural Scand 1989; 80:411-18.
3. Godefroy O, Rousseaux M, Pruro JP, Cabara M, Leys D. Neuropsychological changes related to unilateral lenticostriate infarcts. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1994; 57:480-85.
4. Hara H, Friedlander RM, Gagliardini V. Inhibition of interleukin 1 beta converting enzyme family proteases reduces ischemic and excitotoxic neuronal damage. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 2007–12.
5. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. Am J Surg 2004; 187: S65–70.
6. Hossman KA. Post-ischemic resucitation of the brain :selective vulnerability versus global resistance. Prog.brain Res 1985; 63:3-7.
7. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. J Neurosci 1986; 6: 2950-67.
8. Petito CK, Feldmann E, Pulsinelli WA, Plum F. Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. Neurology 1987; 37: 1281-86.
9. Pulsinelli WA, Brieley JB.A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. Stroke 1979; 10: 268-72.
10. Morioka T, Kalehua AN, Streit WJ. Progressive expression of immunomolecules onmicroglial cells in rat dorsal hippocampus following transient for brain ischemia. Acta Neuropathol 1992; 83:149-57.
11. Hachinski V. Relevence of rodent models of stroke. Arch Neural 1996; 53:1070.
12. Grotta J. The current status of neuronal protective therapy: Why have all neuronal protective drugs worked in animals but none so far in stroke patients? Cerebrovasc Dis 1994; 4:115-20.
13. Hacke W. The European Ad Hoc consensus G: Neuroprotection as initial therapy in acuate stroke. Third Report of an Ad Hoc Consensus Group Meeting. Cerebrovasc Dis 1998; 8: 59-72.
14. Gold BG, Udina E, Bourdette D, Navarro X. Neurogeneraive and neuroprotective actions of neuroimmunophiline compounds in traumatic and inflammatory neuropathies. Neurol Res 2004; 26:371-80.
15. Gold BG. Neuroimmunophiline ligands: evaluation of their herapeutic potential for the treatment of neurological disorders. Expert Opin Investing Drug 2000; 9:2331-42.
16. Dumont FJ. FK506, an immunosuppressant targeting calcineurine function. Curr Med Chem 2000; 7:731-48.
17. Gold BG, Zeleny- Pooley M, Wang MS, Chaturvedi P, Armisted DM. A none immunosuppressant FKBP-12 ligand increases nerve regeneration. Exp Neurol 1997; 147: 269-78.
18. Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. Cell 1991; 66:807-15.
19. Yakel JL. Calcineurin regulation of synaptic function: from ion channels to transmitter release and gene transcription. Trends Pharmacol Sci 1997; 18: 124-34.
20. Shibasaki F, Hallin U, Uchino H. Calcineurin as a multifunctional regulator. J Biochem 2002; 131: 1-15.
21. Su Q, Zhao M , Weber E , Eugster HP, Ryffel B . Distribution and activity of calcineurin in rat tissues. Evidence for post-translational regulation of testis-specific calcineurin. Eur J Biochem 1995; 230: 469-74.
22. Hemenway CS, Heitman J. Calcineurin. structure, function, and inhibition. Cell Biochem Biophys 1999; 30:115-51.
23. CHoi DW. Excitotoxic cell death. J Neurobiol 1992; 23:1261-76.
24. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. Prog Brain Res, 1982; 239: 57-69.
25. Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F. Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. Ann Neurol 1982; 11:491–98.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

26. Maeda M, Furuchi Y, Ueyama N, Moriguchi A, Satoh N, Matsuoka N, et al. A combined treatment with tacrolimus (FK506) and recombinant tissue plasminogen activator for thrombotic focal cerebral ischemia in rats: increased neuroprotective efficacy and extended therapeutic time window. J Cereb Blood Flow Metab 2002; 22:1205-11.

27. Pardo R, Colin E, Régulier E, Aebischer P, Déglon N, Humbert S, et al. Inhibition of calcineurin by FK506 protects against polyglutamine-huntingtin toxicity through an increase of huntingtin phosphorylation at S421. J Neurosci 2006; 26:1635-45.

28. Yanagihara T. Neuroprotective effect of tacrolimus (FK506) on ischemic brain damage following permanent focal cerebral ischemia in the rat Brain Res Mol Brain Res 2004; 128: 30-38.

29. Sharkey J, Butcher SP. Immunophilines mediate the neuroprotective effects of FK506in focal cerebral ischemia.Nature 1994; 371:336-39.

30. Yagita Y, Kitagawa K, Matsushita K, Taguchi A, Mabuchi T, Ohtsuki T, et al. Effect of immunosuppressant FK506 on ischemia- induced degeneration of hippocampal neurons in gerbils. Life Sci 1996; 59: 1643-50.

31. Takamatsu H, Tsukada H, Noda A, Kakiuchi T, Nishiyama S, Nishimura S, et al. FK506 attenuates early ischemic neuronal death in a monkey model . J Nucl Med 2001; 42:1833- 40.

32. Sasaki T, Hamada J, Shibata M, Gotoh J, Araki N, Fukuuchi Y. FK506 abrogates delayed neuronal death via suppression of nitric oxide production in rats. Brain Res 2004; 1009: 34-39.

33. Giordani F, Benetoli A, Favero-Filho LA, Lima KCM, Cestari Junior L, Milani H. Tacrolimus (FK506) reduces ischemia-induced hippocampal damage in rats: a 7- and 30-day study. Braz J Med Biol Res 2003; 36:495-502.

34. Ide T, Morikawa E, Kirino T. An immunosuppressant, FK506, protects hippocampal neurons from forebrain ischemia in the Mongolian gerbil. Neurosci Lett 1996; 204: 157-60.

35. Lee M, Doolabh VB, Mackinnon S, Jost S. FK506 promotes functional recovery in crushed rat sciatic nerve. Muscle Nerve 2000; 23:633-40.

36. Burnett AL, Becker RE. Immunophilin ligands promote penile neurogenesis and erection recovery after cavernous nerve injury. J Urol 2004; 171:495-500.

37. Klettner A, Baumgrass R, Zhang Y, Fischer G, Burger E, Herdegen T, et al. The neuroprotective actions of FK506 binding protein ligands: neuronal survival is triggered by de novo RNA synthesis, but is independent of inhibition of JNK and calcineurin. Mol Brain Res 2001; 97: 21–31.

38. Morioka M, Fukunaga K, Kai Y, Todaka T, Yano S, Hamada J-I, et al. Intravenously injected FK506 failed to inhibit hippocampal calcineurin. Biochem Biophys Res Commun 2001; 286:802–80 6.

39. Butcher SP, Henshal DC, Teramura Y, Iwasaki K, Sharkey J. Neuroprotective actions of FK506 in experimental stroke: in vivo evidence against an antiexcitotoxic mechanism. J Neurosci 1997; 15:6939– 46.

40. Arii T, Kamiya T, Arii K, Ueda M, Nito C, Katsura KI, et al. Neuroprotective effects of immunosuppressant Fk506 in transient focal ischemia in rat: therapeutic time window for FK506 in transient focal ischemia. Neurol Res 2001; 23:755–60.

41. Furuichi Y, Katsuta K, Maeda M, Ueyama N, Moriguchi A, Matsuoka N, et al. Neuroprotective action of tacrolimus (FK506) in focal and global cerebral ischemia in rodent: dose dependency, therapeutic time window and long term efficacy. Brain Res 2003; 965:137-45.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]