

The Effect of Decreased Activity in the Form of Neuropathic Pain on GSK-3 β Gene Expression in Sciatic Nerve Fiber of Male Wistar Rats

Masoud Rahmati^{1*}, Mokhtar Ghanbarzadeh², Mohammad Hassan Aghaei³

¹Department of Sport Sciences, Faculty of Literature & Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran.

²Physiology & Pharmacology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

³Department of Exercise Physiology, Faculty of Literature & Humanities, Branch Kerman, Islamic Azad University, Kerman, Iran.

*Corresponding Author:
Masoud Rahmati,
Department of Sport Sciences, Faculty of Literature & Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran.

Email:
rahmati.mas@lu.as.ir

Received: 1 Jun, 2016

Accepted: 10 Jan, 2017

Abstract

Background and Objectives: Studies have shown that impairment in kinases in the nervous system is related to many neurodegenerative disease. Glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) is a serine/threonine kinase that participates in regulation of various functions of neurons. Accordingly, GSK-3 β is one of the drug targets for nervous system therapies. In this study, the effect of decreased activity in the form of neuropathic pain, was investigated on *GSK-3 β* gene expression in sciatic nerve fiber of male Wistar rats.

Methods: In this experimental study, 12 male Wistar rats (mean weight, 250 \pm 30g), were randomly divided into two groups: 1) Decreased activity (SNL: n=5); 2) Control (C: n=5). During and at the end of the protocol, neuropathic pain behavior tests, were performed continuously in the groups. After sixth weeks, the level of *GSK-3 β* gene expression in sciatic nerve, was measured by real time technique and calculated using the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. Data were analyzed using two-way repeated measures analysis of variance and independent t-test.

Results: After 6 weeks, neuropathic pain behavior tests of mechanical allodynia and thermal hyperalgesia showed that pain threshold was significantly lower in the SNL group than the control group ($p\leq 0.05$). In addition, *GSK-3 β* gene expression significantly increased in the sciatic nerve ligation group compared to the control group ($p\leq 0.05$).

Conclusion: The results of this study showed that mechanical allodynia, thermal hyperalgesia, and decreased physical activity are related to increased *GSK-3 β* gene expression in sciatic nerve fiber.

Keywords: Neuralgia; Hypokinesia; Glycogen synthase kinase-3 beta.

تأثیر فعالیت کاهش یافته به شکل درد نوروپاتیک بر بیان ژن GSK-3 β در عصب سیاتیک رت‌های نر ویستار

مسعود رحمتی^{۱*}، مختار قنبرزاده^۲، محمدحسن آقایی^۳

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات نشان می‌دهد اختلال در کینازهای سیستم عصبی با بسیاری از بیماری‌های تخریب عصب مرتبط است. گلیکوژن سنتاز کیناز - بتا (GSK-3 β)، یک کیناز سرین/ترونین است که در تنظیم بسیاری از اعمال نورون شرکت می‌کند. بر این اساس، GSK-3 β یکی از اهداف درمان دارویی سیستم عصبی است. در این مطالعه تأثیر فعالیت کاهش یافته به شکل درد نوروپاتیک بر بیان ژن GSK-3 β در عصب سیاتیک رت‌های نر ویستار بررسی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۱۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (با میانگین وزن 250 ± 30 گرم) به دو گروه شامل: ۱- گروه فعالیت کاهش یافته (SNL: تعداد= ۵) و ۲- گروه کنترل سالم (C: تعداد= ۵) تقسیم شدند. در طول و پایان پروتکل، آزمون‌های رفتاری درد نوروپاتیک در گروه‌های پژوهشی به‌طور مستمر انجام شد. در پایان هفته ششم، سطوح بیان ژن GSK-3 β در عصب سیاتیک با تکنیک Real time، اندازه‌گیری و با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس دو طرفه با اندازه‌گیری مکرر و آزمون تی مستقل تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: پس از ۶ هفته، آزمون‌های رفتاری درد نوروپاتیک آلوداینای مکانیکی و پردردی حرارتی نشان داد در گروه لیگاتوربندی، آستانه تحریک درد نسبت به گروه کنترل، به‌طور معنی‌داری کمتر بوده است ($p \geq 0/05$). همچنین میزان بیان ژن GSK-3 β در عصب سیاتیک در گروه لیگاتوربندی شده، به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد ($p \geq 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد آلوداینای مکانیکی، پردردی حرارتی و کاهش فعالیت بدنی با افزایش بیان ژن GSK-3 β در عصب سیاتیک مرتبط است.

کلید واژه‌ها: نورالژی؛ فعالیت کاهش یافته؛ گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ بتا.

^۱گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران.

^۲مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

^۳گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرمان، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمان، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات:

مسعود رحمتی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
rahmati.mas@lu.as.ir

تاریخ دریافت: ۹۵/۳/۱۱

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۰/۲۰

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Rahmati M, Ghanbarzadeh M, Aghaei MH. The effect of decreased activity in the form of neuropathic pain on GSK-3 β Gene expression in sciatic nerve fiber of male wistar rats. Qom Univ Med Sci J 2018;12(2):11-18. [Full Text in Persian]

مقدمه

درد نوروپاتیک، شکلی از درد مزمن است که به صورت درد ناشی از آسیب یا بیماری سیستم حسی - پیکری تعریف شده و به شکل آلوداینیا، پردردی و درد خودبه‌خود مشاهده می‌شود (۱). درد نوروپاتیک علاوه بر تغییر سیستم عصبی موجب کاهش سطح فعالیت‌های جسمانی و روزانه می‌شود. این درد ممکن است به صورت مستقیم و غیرمستقیم بر ساختار و عملکرد سلول‌های عصبی از طریق کاهش قابلیت سنتز پروتئین تأثیر بگذارد (۲). در شرایط پاتولوژیکی نظیر درد نوروپاتی، تخریب عصبی از نوزایش عصبی پیشی می‌گیرد. علاوه بر تغییر سیستم عصبی، درد نوروپاتیک موجب کاهش سطح فعالیت جسمانی و آمادگی حرکتی نیز می‌شود (۲، ۳). از این رو این بیماران در خطر فقر حرکتی و عوارض ناشی از آن مانند چاقی قرار دارند که خود آن‌ها نیز می‌توانند سبب وخیم‌تر کردن بیماری و کاهش بیشتر فعالیت بدنی شود. در این راستا، مطالعات بسیاری نشان می‌دهند اختلالات پروتئین کینازهای عصبی، یکی از کاندیدهای سازوکارهای بیماری‌های عصبی می‌باشند (۴). گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ (GSK-3 β)، یکی از این پروتئین‌ها است و GSK-3 β نیز یک کیناز سرین/ترونین بوده که به‌عنوان یکی از اهداف درمانی در بیماری‌های تخریب عصبی مطرح است (۵).

GSK-3 از اهمیت زیادی برخوردار است؛ زیرا در صورت وجود نقص تنظیمی در مسیری که GSK-3 به‌عنوان یک تنظیم‌کننده عمل می‌کند، پیشرفت بیماری‌هایی نظیر دیابت، آلزایمر، اسکروز جانبی آمیوتروفیک، پارکینسون، سرطان و دیگر اختلالات عصبی مشاهده می‌شود. همچنین مهار این آنزیم در افزایش بقای نورونی، مؤثر گزارش شده است (۶).

به دلیل شرکت داشتن این آنزیم در بسیاری از فرآیندها و بیماری‌ها، GSK-3 به‌عنوان یکی از اهداف درمانی و توسعه داروسازی مطرح است؛ به‌عنوان مثال گزارش شده است در بیماری آلزایمر، افزایش غیرطبیعی سطوح و فعالیت GSK-3 β علاوه بر کاهش عملکرد شناختی با مرگ نورونی، سکتة مغزی، اختلالات آکسونی و پروتئین تائو همراه است (۷).

از طرفی، تغییر در سبک زندگی مانند تغذیه سالم، افزایش فعالیت بدنی و ورزش می‌تواند به میزان قابل ملاحظه‌ای شیوع برخی

بیماری‌های عصبی و عوارض ناشی از آن را کاهش دهد (۸)، به طوری که تغییرات ایجاد شده در اثر تمرین ورزشی در نورون‌ها بازتابی از تغییرات ایجاد شده در متابولیسم انرژی، فعالیت لیزوزومی، بیوسنتز RNA، افزایش انتقال آکسوپلاسمی استیل‌کولین و افزایش نرخ جوانه‌زنی در پی برش عصبی است. همچنین تمرینات ورزشی منظم می‌تواند شکل‌پذیری مغز، سیستم ضد اکسایشی و تنظیم افزایشی نوروتروفین‌ها را ارتقا بخشد و از آپوپتوز سلول‌های عصبی نیز جلوگیری کند. همچنین ورزش می‌تواند بیوسنتز RNA، افزایش انتقال آکسونی و افزایش میزان جوانه‌زنی عصبی در پی برش عصبی را به همراه داشته باشد (۹).

به طور کلی، با توجه به نقش GSK-3 β در عصب سیاتیک، اختلال عملکرد و ساختار عصب سیاتیک در درد نوروپاتیک، این احتمال می‌رود که بیان GSK-3 β در شرایط فعالیت کاهش یافته و به شکل درد نوروپاتیک و لیگاتوربندی نخاع، در عصب سیاتیک نیز دچار اختلال گردد. در پژوهش حاضر تأثیر ۶ هفته فعالیت کاهش یافته به شکل درد نوروپاتیک بر بیان GSK-3 β در عصب سیاتیک رت‌های نر ویستار دارای درد نوروپاتیک بررسی گردید.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، ۱۲ سر رت صحرایی بالغ نر ۱۰ هفته‌ای از نژاد ویستار (با محدوده وزنی ۲۵۰±۳۰ گرم) از بخش پرورش حیوانات مرکز تحقیقات رازی تهیه و به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه تربیت مدرس منتقل شدند. تمامی رت‌ها در شرایط استاندارد محیطی (با میانگین دمای ۲۲±۳ درجه سانتیگراد، چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، رطوبت نسبی ۴۰٪) و دسترسی آزاد به آب و غذا (مخصوص موش‌ها) نگهداری شدند. در این پژوهش، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات (مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس)، در طول انجام تحقیق رعایت گردید.

پس از ۲ هفته آشناسازی و سازگاری حیوانات با محیط جدید، پروتکل‌های آزمایشی و تمرینی آغاز گردید. جهت لیگاسیون ابتدا رت‌ها با سدیم پنتوباریتول (دوز ۶۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم) به صورت درون صفاقی بیهوش شدند، سپس عصب پنجم کمری نخاعی آن‌ها براساس روش Kim و Chang به‌طور

محکم گره زده شد (۷). به‌طور خلاصه، عضلات بین‌مه‌ره‌ای در سطح مه‌ره ۴ کمری و ۲ خاجی، جدا و زائده عرضی ششمین مه‌ره کمری برداشته شد. عصب پنجم کمری سمت چپ نخاع، مشخص و با ظرافت از اعصاب مجاور جدا گردید. سپس عصب پنجم کمری به‌طور محکم با استفاده از نخ مخصوص، دقیقاً در انتهای دیستال جهت اطمینان از ایجاد اختلال در تمام فیبرها، گره زده شد. همچنین جهت اجتناب از آسیب به عصب چهارم کمری، این عمل با دقت بالایی انجام شد. در گروه کنترل نیز فرآیند جراحی مشابهی بجز آسیب و لیگاسیون عصب پنجم کمری صورت گرفت. تنها حیواناتی در ادامه آزمایش لحاظ شدند که درد نوروپاتی را در آزمون‌های رفتاری نشان داده بودند.

در ادامه، رت‌ها به دو گروه شش تایی شامل: گروه کنترل سالم (C) و گروه درد نوروپاتی (SNL) تقسیم شدند. پس از ۶ هفته، رت‌ها جهت استخراج نمونه با تزریق درون صفاقی کتامین (به میزان ۹۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم) و زایلازین (به میزان ۱۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم) بیهوش و نمونه بافت عصب سیاتیک برای تجزیه و تحلیل‌های بعدی در نیترژن ۸۰- قرار داده شد.

برای سنجش هایپرآلژزیا حرارتی، از دستگاه Radiation Heat استفاده شد که در آن بخش میانی کف پای حیوان از میان سطح پلکسی گلاس در معرض تشعشع ثابت حرارتی قرار گرفت و زمان آستانه پس کشیدن پنجه (PWTs) محاسبه گردید. تحریکات گرمایی ۳ مرتبه و با فواصل ۱۰-۵ دقیقه تکرار شد. برای سنجش هایپرآلژزیا مکانیکی، مجدداً حیوان بر روی شبکه سیمی قرار گرفت و ۵ بار متوالی کف پای حیوان (به فاصله ۱۵ ثانیه و مدت یک ثانیه) با وارد نمودن نیرو به‌وسیله Pin Prick تحریک گردید. چنانچه حیوان پای خود را بلند می‌کرد، به‌عنوان پاسخ مثبت و در غیر این صورت به‌عنوان پاسخ منفی در نظر گرفته می‌شد. درصد پاسخ از طریق محاسبه نسبت تعداد پاسخ مثبت حیوان به کل تعداد تحرکات محاسبه گردید.

جهت سنجش آلوداینای مکانیکی، حیوان بر روی یک شبکه سیمی و در داخل یک محفظه پلکسی گلاس (به ابعاد ۲۰×۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر) قرار گرفت. پس از سازگاری حیوان با محیط جدید، از فیبرهای Von Frey در محدوده وزنی ۶۰-۲ گرم (۲-۴-۶-۸-۱۵-۲۶-۶۰) ساخت شرکت StoltingInc استفاده

شد. آزمایش با سبک‌ترین فیبر شروع و در صورت عدم پاسخ، به ترتیب از فیبرهای سنگین‌تر استفاده گردید. برای ایجاد تحریک هر فیبر، سه بار متوالی (به فاصله ۵ ثانیه و هر بار به مدت یک ثانیه) به کف پای حیوان فشار وارد شد. چنانچه ۲ بار متوالی پاسخ (بلند کردن پا توسط حیوان) مشاهده می‌گردید، همان وزن فیبر به‌عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته می‌شد. چنانچه حیوان به هیچ‌یک از فیبرها پاسخ نمی‌داد، عدد ۶۰ به‌عنوان آستانه پاسخ تلقی می‌گردید (۸).

استخراج RNA به‌وسیله QIAzol[®] Lysis Reagent (Qiagen)، آلمان) و کلروفرم (Qiagen، آلمان) به روش دستی و طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد؛ بدین صورت که حدود ۵۰ میلی‌گرم بافت عصبی به‌طور جداگانه، برای استخراج RNA کل به نسبت ۱ به ۱۰ در QIAzol[®] Lysis Reagent به روش هاون‌کوبی همگن شد و به‌منظور برداشتن اجزای پروتئینی، عمل سانتریفوژ (در ۴ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه، با دور ۱۲۰۰۰) انجام گرفت. سپس به نسبت ۱ به ۰/۵ با کلروفرم مخلوط و به مدت ۱۵ ثانیه، به‌شدت تکان داده شد. محصول در ۴ درجه سانتیگراد (به مدت ۱۵ دقیقه، با دور ۱۲۰۰۰) سانتریفوژ و بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند، بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها شد، سپس در دمای ۴ درجه سانتیگراد (به مدت ۱۰ دقیقه، با دور ۱۲۰۰۰) سانتریفوژ شد. Pellet حاوی RNA در اتانول شسته شد و در ۲۰ میکرولیتر آب RNase-Free حل گردید. در ادامه، غلظت RNA اندازه‌گیری (Eppendorf، آلمان) و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۲-۱/۸ به‌عنوان تلخیص مطلوب تعریف شد. سنتز cDNA با استفاده از

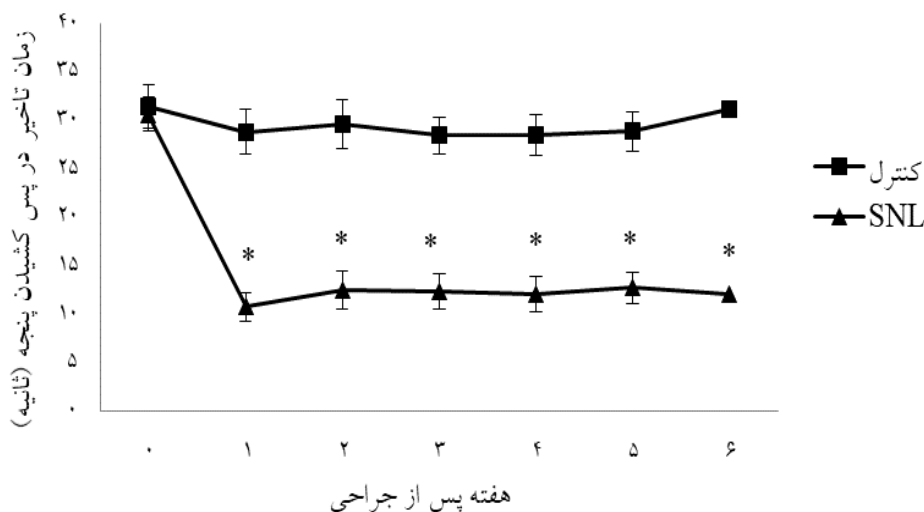
QuantiTectReverseTranscription kit (Qiagen، آلمان)، براساس دستورالعمل شرکت سازنده صورت گرفت.

برای اندازه‌گیری سطوح بیان mRNA $GSK-3\beta$ ، روش کمی Real-Time PCR با استفاده از Primix Syber GreenII به کار برده شد (Applied Biosystems Step One، آمریکا). مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر (شامل ۱ میکرولیتر cDNA، ۱ میکرولیتر آغازگر جلویی، ۱ میکرولیتر آغازگر برگشتی، ۷ میکرولیتر آب DEPC، ۱۰ میکرولیتر Syber Green و هر واکنش

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶، تحلیل واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر (جهت مقایسه آزمون‌های رفتاری در دو گروه در طول مطالعه) و آزمون تی مستقل (برای بررسی تغییرات بیان ژن) تحلیل شدند. برای انجام آزمون‌های تکمیلی، آزمون تعقیبی LSD (Least Significant Difference) به عمل آمد. سطح معنی داری، $\alpha=0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، لیگاسیون عصب پنجم کمری منجر به کاهش معنی‌دار زمان پس کشیدن پنجه در گروه SNL شد ($p \leq 0/05$)، و این مسئله تا پایان هفته ششم نیز ادامه یافت (نمودار شماره ۱). این یافته نشان داد لیگاسیون عصب پنجم کمری، پاسخ پردردی حرارتی را در گروه SNL به همراه دارد.

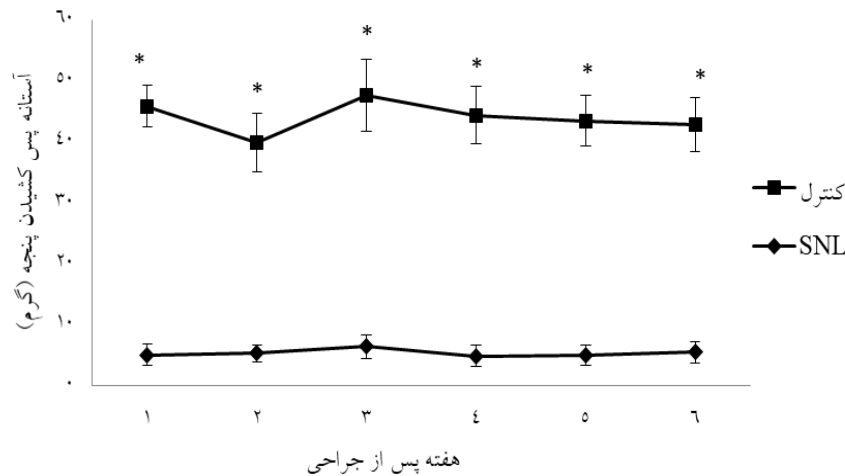


نمودار شماره ۱: تغییرات درد نوروپاتیک (هایپرآلزیای حرارتی)، * اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه کنترل.

به‌طورکلی، مشاهده پاسخ‌های پردردی حرارتی و آلودنیای مکانیکی در گروه SNL تا پایان هفته ششم، نشان‌دهنده اثبات مدل فعالیت کاهش یافته به شکل لیگاسیون عصب پنجم کمری در این تحقیق بود.

به‌صورت مضاعف انجام شد. طراحی آغازگرها براساس ژن‌های $GSK-3\beta$ و $GAPDH$ (Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase) در بانک ژنی NCBI و توسط شرکت Qiagen (آلمان) انجام گرفت. از $GAPDH$ به‌عنوان ژن مرجع استفاده شد. برنامه دمایی مورد استفاده در Realtime-PCR شامل: ۹۵ درجه سانتیگراد، به مدت ۱۰ دقیقه؛ ۹۵ درجه سانتیگراد، به مدت ۱۵ ثانیه؛ ۶۰ درجه سانتیگراد، به مدت ۱ دقیقه (تکرار ۴۰ چرخه) بود. نمودارهای ذوب (برای بررسی درستی داده‌ها) و نمودارهای استاندارد (به‌منظور بهینه‌سازی شرایط آزمایش) ترسیم و بررسی شدند و بیان داده‌ها از طریق نسبت بیان ژن $GSK-3\beta$ به ژن مرجع محاسبه گردید. میزان بیان ژن‌های مورد نظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ اندازه‌گیری شد (۹).

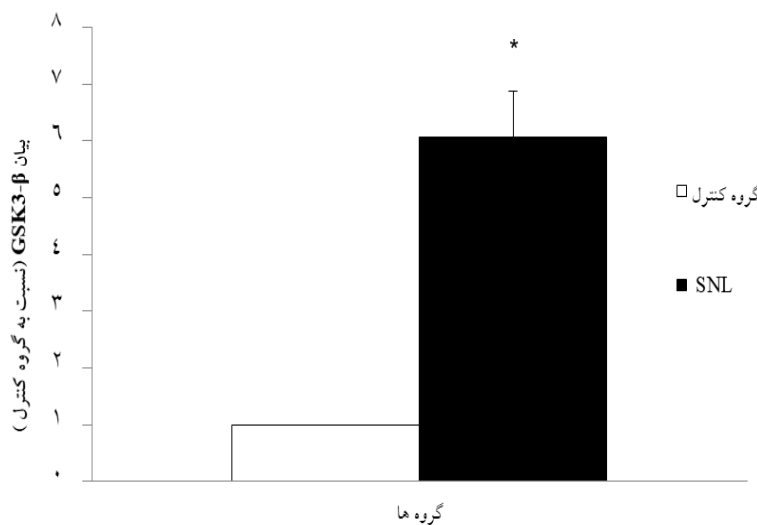
همچنین، لیگاسیون عصب پنجم کمری منجر به کاهش معنی‌دار آستانه پس کشیدن پنجه در گروه SNL شد ($p \leq 0/05$)، که این مسئله تا پایان هفته ششم ادامه یافت (نمودار شماره ۲). این یافته نشان داد لیگاسیون عصب پنجم کمری، پاسخ آلودنیای مکانیکی را در گروه SNL به همراه دارد.



نمودار شماره ۲: تغییرات درد نوروپاتیک (آلودانیای مکانیکی)، * اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل.

جهت سنجش میزان بیان ژن $GSK-3\beta$ ، حاکی از افزایش معنی دار بیان این ژن در گروه SNL نسبت به گروه کنترل بود ($p \leq 0.05$) (نمودار شماره ۳).

به علاوه، پس از ۶ هفته فعالیت کاهش یافته به شکل لیگاسیون عصب پنجم کمری، نتایج تجزیه و تحلیل Real-Time PCR



نمودار شماره ۳: تغییرات بیان ژن $GSK-3\beta$ ، * اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل.

بحث

در همین راستا، Sharma و همکاران گزارش کردند ۳ هفته تمرین هوازی ملایم بر روی نوارگردان می‌تواند پردردی مکانیکی را بهبود بخشد (۱۳). همچنین رحمتی و همکاران، بهبود درد نوروپاتیک را در آزمون‌های رفتاری در پی یک دوره تمرین استقامتی در رت‌های نر ویستار نشان دادند (۱۴). تمامی این موارد بیانگر آن است که فعالیت افزایش یافته به شکل تمرین ورزشی بر بهبود درد نوروپاتیک مؤثر است که عکس موارد نام‌برده شده در فعالیت کاهش یافته در ظهور درد نوروپاتیک می‌باشد.

در پژوهش حاضر، آزمون آلودانیای مکانیکی و هایپرالژزیای حرارتی، در اثر لیگاتوربندی یا همان مدل SNL منجر به ظهور درد نوروپاتیک گردید. از عوامل آن می‌توان آتروفی آکسونی (۱۰) و تار عصبی (۱۲) در پی بستن عصب نخاع را نام برد که از اوایل دوره در آزمون‌های احتمالاً رخ داده بود. بنابراین، می‌توان گفت فعالیت کاهش یافته و افزایش یافته به نوعی دارای دو اثر متضاد بر عملکرد نورونی هستند.

ظاهراً GSK-3 β با وقایعی همچون دینامیک میکروتوبول، دیستروفی آکسون و دیگر وقایع مرتبط با تخریب عصب درگیر است (۱۵). مطالعات نشان می‌دهند با مهار فعالیت GSK-3 β می‌توان به یک استراتژی درمانی قابل قبول در مبارزه با بیماری آلزایمر دست یافت (۱۶،۱۴). همچنین گزارش شده است مهار GSK-3 β سبب کاهش شدت و میزان بیماری ALS می‌شود (۱۷). همسو با تحقیقات انجام شده، در مطالعه حاضر مشاهده گردید درد نوروپاتی و فعالیت کاهش یافته با افزایش بیان ژن GSK-3 β همراه است. از سوی دیگر، به‌عنوان یک روش درمانی غیردارویی ممکن است فعالیت افزایش یافته به شکل تمرینات ورزشی بتواند از میزان افزایش یافته GSK-3 β و اختلالات حاصل از آن در حالت درد نوروپاتی جلوگیری کند. همچنین مشخص نیست فعالیت کاهش یا افزایش یافته با چه سازوکاری می‌تواند سبب تغییر فعالیت و سطوح GSK-3 β در سیستم عصبی شود. درک این پدیده، موضوعی جالب برای تحقیقات آینده به‌نظر می‌رسد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج پژوهش حاضر مشخص گردید در سطوح سلولی، افزایش پاتولوژیکی بیان ژن GSK-3 β به‌عنوان یک عامل کلیدی و تنظیم کننده در نورون‌ها و کارکرد آن‌ها، منجر به تسریع عوارض مخرب در پی یک دوره فعالیت کاهش یافته با مدل SNL می‌شود که در این مطالعه فواید فعالیت افزایش یافته (ورزشی) بیش از پیش مشخص گردید. در واقع، می‌توان نتیجه گرفت فعالیت کاهش یافته و افزایش یافته در دو سوی میدان با تغییرات در سطوح سلولی و آنزیمی نورون‌ها می‌تواند منجر به ظهور شرایط تخریب عصبی، آپوپتوز، آتروفی عصبی و یا منجر به بهبود رشد و جوانه زنی نورونی در شبکه نورونی، جلوگیری از روند آپوپتوز و آتروفی عصبی شود که اهمیت فعالیت بدنی را بیش از پیش نمایان می‌سازد.

لذا نتایج پژوهش حاضر می‌تواند نتایج ارزشمندی را در اهمیت فعالیت ورزشی در بهبود درد نوروپاتیک نشان دهد؛ زیرا درد نوروپاتی یکی از بیماری‌های تخریب عصب بوده که با اختلالات عملکردی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی همراه است (۱) و علاوه بر آن، موجب کاهش سطح فعالیت جسمانی و حرکتی افراد مبتلا به این بیماری می‌شود (۱۰).

مطالعات در سال‌های اخیر نشان داده است GSK-3 β به‌عنوان یک اندوژن مهم در تنظیم فعالیت گلیال و تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در سیستم عصبی، بیانگر نقش آن در پاتوژنر درد می‌باشد (۱۶،۱۵). مشاهده شده است در نمونه‌های موش، بازداری از فعالیت GSK-3 β توسط مداخلات دارویی منجر به پاسخ درد خفیف ایجاد شده با اسید استیک و یا تزریق فرمالین می‌شود (۱۷). در پژوهش حاضر، همان‌طور که انتظار می‌رفت ظهور درد نوروپاتیکی در گروه SNL در آزمون‌های رفتاری همسو با افزایش پاتولوژیکی بیان ژن GSK-3 β بود که با توجه به مبانی نظری فوق مبنی بر عدم تعادل در کارکرد

GSK-3 β و پیامدهای آن، از جمله بروز درد نوروپاتیک منجر به ظهور درد نوروپاتیک در گروه آزمودنی مورد نظر شد.

GSK-3 β آنزیم منحصر به فرد و چندکاره‌ای است که در فرآیندهای بی‌شمار سلولی درگیر است. جدای از نقش متابولیسمی آن، GSK-3 β در پیام‌رسانی بقاء، توسعه نورون، گسترش دندریتی و شکل‌پذیری سیناپسی نیز مشارکت می‌کند (۱۱). در سلول‌های عصبی، GSK-3 β از اهمیت زیادی برخوردار است؛ زیرا در صورت وجود نقص در تنظیم سطوح و فعالیت آن، شاهد توسعه بیماری‌هایی نظیر دیابت ملیتوس، آلزایمر، سرطان، التهاب (۱۲،۱۳) و دیگر اختلالات عصب حرکتی نظیر اسکلروزیس جانبی آمیوتروفیک (Amyotrophic Lateral Sclerosis) (ALS) خواهیم بود (۱۴). همچنین ارتباط زیادی بین سطوح GSK-3 β و فعالیت افزایش یافته با اختلالات سیستم عصبی وجود دارد (۵).

References:

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell J, Cruccu G, Dostrovsky J, Griffin J, et al. Neuropathic pain redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70(18):1630-5. PubMed
2. Barkin RL, Barkin SJ, Barkin DS. Perception, assessment, treatment, and management of pain in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2005;21(3):465-90. PubMed
3. van den Berg-Emons RJ, Schasfoort FC, de Vos LA, Bussmann JB, Stam HJ. Impact of chronic pain on everyday physical activity. *Eur J Pain* 2007;11(5):587-93. PubMed
4. Wang LH, Besirli CG, Johnson Jr EM. Mixed-lineage kinases: A target for the prevention of neurodegeneration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:451-74. PubMed
5. Bhat RV, Budd Haerberlein SL, Avila J. Glycogen synthase kinase 3: A drug target for CNS therapies. *J Neurochem* 2004;89(6):1313-7. PubMed
6. Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2008;104(6):1433-9. PubMed
7. Kim S, Chung J. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992;50(3):355-63. PubMed
8. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2010;17(8):1010-8. PubMed
9. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2001;29(9):e45. PubMed
10. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: A critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(5):526-42. PubMed
11. Bradley CA, Peineau S, Taghibiglou C, Nicolas CS, Whitcomb DJ, Bortolotto ZA, et al. A pivotal role of GSK-3 in synaptic plasticity. *Front Mol Neurosci* 2012 15;5:13. PubMed
12. Centeno C, Repici M, Chatton J, Riederer B, Bonny C, Nicod P, et al. Role of the JNK pathway in NMDA-mediated excitotoxicity of cortical neurons. *Cell Death Differ* 2007;14(2):240-53. PubMed
13. Martinez A, Castro A, Dorronsoro I, Alonso M. Glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) inhibitors as new promising drugs for diabetes, neurodegeneration, cancer, and inflammation. *Med Res Rev* 2002;22(4):373-84. PubMed
14. Rahmati M, Gharakhanlou R, Movahedin M, Mowla SJ, Khazani A, Fouladvand M, Jahani Golbar S. Treadmill training modifies KIF5B motor protein in the STZ-induced diabetic rat spinal cord and sciatic nerve. *Arch Iran Med* 2015;18 (2) 94-101. PubMed
15. Kaytor MD, Orr HT. The GSK-3 β signaling cascade and neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12(3):275-8. PubMed
16. Aschenbach WG, Ho RC, Sakamoto K, Fujii N, Li Y, Kim YB, et al. Regulation of dishevelled and β -catenin in rat skeletal muscle: An alternative exercise-induced GSK-3 β signaling pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291(1):E152-8. PubMed
17. Chen G, Huang LD, Jiang YM, Manji HK. The mood stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *J neurochem* 1999;72(3):1327-30. PubMed