



# Paclitaxel Inhibits Expression of Neuronal Nitric Oxide Synthase and Prevents Mitochondrial Dysfunction in Spinal Ventral Horn in Rats After C7 Spinal Root Avulsion

## *Paklitaksel Sıçanlarda C7 Spinal Kök Avülsiyonu Sonrasında Nöronal Nitrik Oksit Sentaz Ekspresyonunu İnhibe Eder ve Spinal Ventral Boynuzda Mitokondriyal Disfonksiyonu Önler*

Sze Kiat SIM<sup>1,2</sup>, Yew Chin TAN<sup>2</sup>, Jong Huat TEE<sup>2</sup>, Abdul Aziz YUSOFF<sup>2</sup>, Jafri Malin ABDULLAH<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Universiti Malaysia Sarawak, Faculty of Medicine and Health Sciences, Department of Surgery, Kota Samarahan, Sarawak, Malaysia

<sup>2</sup>Universiti Sains Malaysia, School of Medical Sciences, Department of Neurosciences, Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia

<sup>3</sup>Neuroscience Centre for Services and Research – P3Neuro, Universiti Sains Malaysia, Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia

Corresponding Author: Jafri Malin ABDULLAH / E-mail: brainsciences@gmail.com

### ABSTRACT

**AIM:** This study evaluated the neuroprotective effect of intrathecally infused paclitaxel in the prevention of motoneuron death and mitochondrial dysfunction following brachial plexus avulsion injury.

**MATERIAL and METHODS:** Brachial root avulsion injury was induced in Sprague-Dawley rats. The Paclitaxel treatment group (n = 32) received a 5-d intrathecal infusion of paclitaxel (256 ng/d) via a micro infusion pump, whereas the Control group (n = 32) received normal saline. The cervical cord was harvested at survival times of 1, 2, 4, and 6 wk (n = 8 each). The number of surviving and nNOS-positive motoneurons at the injury level in the ventral horn was determined with NADPH-d histochemistry. Mitochondrial function at this location was measured with CcO histochemistry and densitometry. An independent t-test was applied to detect differences between the study groups at specific survival times.

**RESULTS:** The Paclitaxel treatment group showed a significant relative reduction in nNOS expression at 2, 4, and 6 wk, and significantly improved mitochondrial function at 4 and 6 wk. Motoneuron survival was significantly increased at 2, 4, and 6 wk.

**CONCLUSION:** Paclitaxel has a significant neuroprotective effect against spinal motoneuron degeneration following brachial plexus avulsion injury, which involves inhibition of nNOS expression and prevention of mitochondrial dysfunction.

**KEYWORDS:** Root avulsion, Spinal motoneurons, Nitric oxide synthase, Mitochondrial dysfunction, Adult rats

### ÖZ

**AMAÇ:** Çalışmada brakial pleksus avülsiyon yaralanması sonrasında motor nöron ölümü ve mitokondriyal disfonksiyon önlenmesinde intratekal infüzyonla verilen paklitakselin nöroprotektif etkisi değerlendirilmiştir.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Sprague-Dawley sıçanlarında brakial kökte avülsiyon hasarı indüklenmiştir. Paklitaksel tedavi grubuna (n = 32) 5 gün boyunca bir mikroinfüzyon pompasıyla intratekal paklitaksel infüzyonu (256 ng/g) verilirken Kontrol grubuna (n = 32) normal salin verilmiştir. Servikal kord, 1, 2, 4 ve 6 hafta süren sağkalım süreleri sonrasında alınmıştır (her biri n = 8). Sağ kalan ve nNOS-pozitif motor nöronların ventral boynuzda yaralanma seviyesindeki sayısı NADPH-d histokimyası ile belirlenmiştir. Bu konumdaki mitokondri işlevi CcO histokimyası ve densitometriyle ölçülmüştür. Belirli sağkalım zamanlarında çalışma grupları arasındaki farkları saptamak için bağımsız t testi uygulanmıştır.

**BULGULAR:** Paklitaksel tedavi grubu 2, 4 ve 6 haftada nNOS ekspresyonunda önemli bir relatif azalma ve 4 ve 6 haftada mitokondriyal işlevde önemli artış göstermiştir. Motonöron sağkalımı 2, 4 ve 6 haftada önemli artış göstermiştir.

**SONUÇ:** Paklitakselin brakial pleksus avülsiyon yaralanması sonrasında spinal motonöron dejenerasyonuna karşı önemli bir nöroprotektif etkisi vardır ve bu etki nNOS ekspresyonunun inhibisyonu ve mitokondriyal disfonksiyonun önlenmesiyle ilişkilidir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kök avülsiyonu, Spinal motonöronlar, Nitrik oksit sentaz, Mitokondriyal disfonksiyon, Yetişkin sıçanlar

**ABBREVIATIONS:** ATP: adenosine triphosphate; CcO: cytochrome C oxidase; CNS: central nervous system; nNOS: neuronal nitric oxide synthase; NO: nitric oxide; PNS: peripheral nervous system