

## miR-10a-5p و BDNF قشر پیش‌پیشانی اثر مهاری سیستم اندوکابینوئیدی پالیدوم شکمی را بر ترجیح مکان ناشی از مورفین میانجی‌گری می‌کند

صنم مقیمی پستکی<sup>۱</sup>، آمنه رضایوف<sup>۱</sup>، احسان عارفیان<sup>۲</sup>، لادن دلفی<sup>۱</sup>

۱- بخش زیست شناسی جانوری، دانشکده زیست شناسی، دانشکده‌گان علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- بخش میکروبیولوژی، دانشکده زیست شناسی، دانشکده‌گان علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

صنم مقیمی پستکی: sanam.moghimi77@gmail.com

### چکیده

هدف: پالیدوم شکمی (VP) نقش مشخصی در یادگیری وابسته به پاداش دارد. از آنجایی که گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1 و موآپیونیدی در VP بیان می‌شوند، ممکن است گیرنده‌های CB1 پیش‌سیناپسی در فعالیت سیستم پاداش ناشی از موآپیونیدی درون‌زا دخالت کنند. قشر پیش‌پیشانی (PFC) به تغییرات در شکل‌پذیری سیناپسی تحت سوء مصرف موآپیونیدی کمک می‌کند و جالب است که از نظر نورواناتومی با VP ارتباط دارد. میکروRNAها (miRNAs) به عنوان بیومارکرها، سطح بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) را در PFC واسطه‌گری می‌کنند. مطالعه حاضر با این مطالعه با هدف بررسی نقش miR-10a-5p و BDNF قشر پیش‌پیشانی در ارتباطات بین سیستم‌های موآپیونیدی و اندوکابینوئیدی در VP در روش ترجیح مکان شرطی شده برای ارزیابی خواص پاداشی موآپیونیدی انجام شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ نر ویستار توسط جراحی استرنوتاکسی به صورت دوطرفه داخل VP کانول گذاری شدند. تزریق داخل صفاقی مورفین از طریق یک برنامه سه روزه ترجیح مکان شرطی شده (CPP) انجام شد. مقادیر مختلف AM251، به عنوان آنتاگونیست انتخابی گیرنده‌های CB1، در مرحله شرطی‌سازی به VP تزریق شد. تکنیک Real-time PCR برای اندازه‌گیری سطح بیان miR-10a-5p و BDNF در ناحیه PFC استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که مورفین باعث القای CPP قابل توجهی می‌شود. تزریق AM251 داخل ناحیه VP به تنهایی باعث ایجاد CPP نشد. جالب توجه است که تزریق داخل مغزی AM251 توانست CPP ناشی از مورفین را مهار کند. فعالیت حرکتی در همه گروه‌های آزمایشی تغییری نکرد. نتایج RT-PCR نشان داد که القای پاداش ناشی از مورفین و سرکوب آن با مهار سیستم اندوکابینوئیدی VP، سطح بیان BDNF و miR-10a-5p را تغییر می‌دهد.

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان می‌دهد که سیستم اندوکابینوئیدی VP ممکن است در CPP القا شده ناشی از مورفین دخالت داشته باشد. همچنین تغییرات بیان BDNF و miR-10a-5p در قشر پیش‌پیشانی ممکن است با اثر مهاری گیرنده‌های CB1 VP بر پاداش ناشی از مورفین مرتبط باشد.

واژه‌های کلیدی: پالیدوم شکمی؛ گیرنده‌های CB1، miRNA، BDNF، موش بزرگ آزمایشگاهی



## Prefrontal cortical miR-10a-5p and BDNF mediate the inhibitory effect of the ventral pallidal endocannabinoid system on morphine-induced place preference

Sanam Moghimi<sup>1</sup> (M.Sc), Ameneh Rezayof<sup>1</sup> (Ph.D), Ehsan Arefian<sup>2</sup> (Ph.D), Ladan Delphi<sup>1</sup> (Ph.D)

1- Department of Animal Biology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Department of Microbiology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

Sanam Moghimi: sanam.moghimi77@gmail.com

**Introduction:** The ventral pallidum (VP) plays a distinct role in reward-related learning. Since the cannabinoid CB1 and mu-opioid receptors are expressed in the VP, the presynaptic CB1 receptors may be involved in the activity of the endogenous opioid reward system. The prefrontal cortex (PFC) contributes to the changes in synaptic plasticity under drug abuse and interestingly, is neuroanatomically connected to the VP. MicroRNAs (miRNAs) as valuable biomarkers mediate the expression level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the PFC. The present study aimed to investigate the contributions of the PFC miRNA-10a-5p and BDNF in the interaction between the opioidergic and ventral pallidal endocannabinoid systems in the conditioned place preference procedure to assess the drugs' rewarding properties.

**Methods and Materials:** Adult male Wistar rats were bilaterally cannulated into the VP by stereotaxic surgery. Intraperitoneal administration of morphine was done via a 3-day schedule of conditioned place preference (CPP) paradigm. The different doses of AM251, as a selective antagonist of cannabinoid CB1 receptors, were injected into the VP during the conditioning phase. The real-time PCR technique was used to measure the expression levels of miR-10a-5p and BDNF mRNA under the drug administrations.

**Results:** The results showed that morphine produced a significant CPP during the conditioning phase. Intra-VP microinjection of AM251 did not induce CPP by itself. Interestingly, intra-ventral pallidal microinjection of AM251 inhibited the morphine-induced CPP. The locomotor activity did not change in all experimental groups. The RT-PCR results showed the induction of morphine-induced reward and its suppression by inhibiting the ventral pallidal endocannabinoid system changed the PFC BDNF mRNA and miR-10a-5p.

**Conclusions:** These results indicate that the ventral pallidal endocannabinoid system may be involved in morphine-induced CPP. The PFC expression changes of BDNF mRNA and miR-10a-5p may be associated with the inhibitory effect of the VP CB1 receptors on morphine reward.

**Keywords:** Ventral pallidum, CB1 receptors, miRNA, BDNF, Rat

