

اثر دوفازی مرحله به مرحله ویروس هاری بر قدرت سیناپسی: یافته‌های نوروتوکسیک و الکتروفیزیولوژیک مرتبط با علائم بالینی

حمید غلامی پوریدیع^{۱*}، شایان علی اکبری^۱، بهار خوش‌رودیان^۱، محمد سیاح^۱، سمیرا چوپانی^۱، روزبه بشار^۲

۱- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۲- مرکز همکار سازمان جهانی بهداشت برای مرجع و تحقیقات بیماری‌های، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

حمید غلامی پوریدیع: gholamipour@gmail.com

چکیده

هدف: ویروس هاری (RABV) یک ویروس نوروتروپیک است که به صورت ترانس سیناپسی بین نورون‌ها پخش می‌شود. تغییرات بافتی جزئی در مغز آلوده به ویروس، نشان دهنده اختلال عملکرد نورونی است، اما اطلاعات محدودی در مورد تأثیر RABV بر عملکرد نورونی/سیناپسی وجود دارد. ما اثر ویروس هاری آزمایشگاهی به نام CVS-11 بر انتقال سیناپسی هیپوکامپ را بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها: دو میکرولیتر از ده به توان منهای پنج LD50 از CVS-11 به صورت دوطرفه به هیپوکامپ پستی تزریق شد. پتانسیل‌های میدانی در شکنج دنداندار (DG) برانگیخته شد و فعالیت سیناپسی پایه، شکل‌پذیری سیناپسی کوتاه مدت و بلندمدت ۲، ۲۴، ۷۲، ۹۶ و ۱۲۰ ساعت پس از آلودگی اندازه‌گیری شد. بررسی بافت‌شناسی و تعیین سایتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ و $IL-10$ نیز انجام شد.

یافته‌ها: موش‌های آلوده به CVS-11 تقویت طولانی مدت (LTP) اسپایک تجمعی (PS) را در ۲ ساعت پس از آلودگی نشان دادند. ۲۴ ساعت بعد، دامنه PS کاهش یافت و در ۹۶ و ۱۲۰ ساعت پس از عفونت به زیر ۵۰ درصد از خط پایه رسید. سایتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی به طور معنی‌داری از ۲ ساعت پس از عفونت به بعد افزایش یافتند. تخریب عصبی قابل توجه، ۷۲ ساعت بعد از عفونت دیده شد.

نتیجه‌گیری: ویروس هاری در ساعات اولیه باعث تسهیل فعالیت سیناپسی می‌شود اما در فاز تأخیری باعث سرکوب فعالیت سیناپسی می‌شود. این یافته‌ها ممکن است تحریک‌پذیری بیش از حد مدارهای عصبی را به عنوان علت زمینه‌ای رفتارهای پرخاشگرانه و آب‌هراسی بیماران مبتلا به هاری به دنبال مواجهه مکرر با محرک توضیح دهد.

واژه‌های کلیدی: ویروس هاری، انتقال سیناپسی، ثبت پتانسیل میدانی، التهاب عصبی



Stepwise biphasic effect of rabies virus on synaptic strength: Corresponding neurotoxic and electrophysiological findings to clinical signs

Hamid Gholami Pourbadie^{1*}, Shayan Aliakbari¹, Bahar Khoshkroodian¹, Mohammad Sayyah¹, Samira Choopani¹, Rouzbeh Bashar²

1- Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

2- WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Hamid Gholami Pourbadie: gholamipour@gmail.com

Introduction: Rabies virus (RABV) is a neurotropic virus that spreads trans-synaptically between neurons. Minor histological changes in the infected brain suggest a neuronal dysfunction, but limited data exist on RABV influence on neuronal/synaptic function. We examined the effect of challenge rabies virus-11 (CVS-11) on the hippocampal synaptic transmission.

Methods and Materials: Two μl of 10^{-5} LD₅₀ CVS-11 were bilaterally microinjected into the dorsal hippocampus. Field potentials were evoked in the dentate gyrus (DG), and basic synaptic activity and short and long-term synaptic plasticity were measured 2, 24, 72, 96, and 120 h after infection. Histological examination and determination of pro- and anti-inflammatory cytokines, IL-1 β , TNF- α and IL-10, were also performed.

Results: CVS-11 infected rats showed enhanced long-term potentiation (LTP) of the population spike (PS) at 2 h post-infection. The PS amplitudes were then decreased at 24 h and continued to reach below 50% of baseline at 96 and 120 h post-infection periods. Pro- and anti-inflammatory cytokines were prominently elevated from 2 h after infection. Noticeable neurodegeneration was observed at 72 h infection.

Conclusion: RABV highly facilitates evoked synaptic activity at the early phase of infection, suppressing basal and evoked synaptic activity at the late stages. These findings may explain the hyper-excitability of neural circuits as the underlying cause of aggressive behaviors and hydrophobia of rabies patients following frequent exposures to the stimulus.

Keywords: Rabies virus, Synaptic transmission, Field potential recording, Neuroinflammation

