

کاهش حافظه فضایی و افزایش بیان ژن Tau به دنبال تجویز آنتاگونیست رسپتور نوع ۱ کانابینوئید در مدل حیوانی بیماری آلزایمر

مهدی گودرزوند^{۱*}، بهاره توکلی فر^۲، پرویز فلاح^۳، پرینسا دارابی^۴، رهام مظلوم^۵، الهه غلامی رودممعجنی^۶

۱- فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی- فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۲- فارماکولوژی، گروه فیزیولوژی- فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۳- هماتولوژی، گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۴- فیزیولوژی جانوری، گروه فیزیولوژی- فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۵- فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی- فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۶- زیست شناسی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

مهدی گودرزوند: m.godarzvand@abzums.ac.ir

چکیده

هدف: بیماری آلزایمر یک بیماری تخریب کننده عصبی است که با تجمع دو پروتئین مختلف و تظاهرات میکروسکوپی مشخص می شود: بتا آمیلوئید و پروتئین Tau. مطالعه حاضر با هدف بررسی دقیق اثرات تجویز دوطرفه آنتاگونیست گیرنده کانابینوئید (AM251) در هیپوکامپ بر حافظه فضایی و بیان ژن تاو در مدل بیماری آلزایمر انجام شد.

مواد و روش ها: سم بتا آمیلوئید به صورت دوطرفه به هیپوکامپ موش های بزرگ آزمایشگاهی نر و بیستار برای القای بیماری آلزایمر تزریق شد و سپس موش ها در گروه کنترل (دریافت کننده آب مقطر به عنوان حلال سم بتا آمیلوئید)، گروه ضایعه (دریافت کنند بتا آمیلوئید)، گروه بتا آمیلوئید+ DMSO (به عنوان حلال آنتاگونیست) و گروه دریافت کننده آنتاگونیست AM251 دسته بندی شدند. آزمایش ماز آبی موریس برای تأیید مدل استفاده شد. در طول دوره آموزشی تست موریس، AM251 به عنوان آنتاگونیست گیرنده کانابینوئید ۱ به مدت چهار روز با دوزهای ۵، ۲۵ و ۱۰۰ نانوگرم به صورت دوطرفه به هیپوکامپ تزریق شد. برای ارزیابی حافظه فضایی حیوانات، پارامترهای مسافت طی شده توسط حیوانات، زمان صرف شده برای رسیدن به سکوی پنهان، سرعت حرکت حیوانات از طریق تست موریس، و ارزیابی بیان mRNA با استفاده از real-time تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: این مطالعه نشان داد که شاخص های حافظه فضایی در تست موریس پس از تزریق سم بتا آمیلوئید افزایش یافت. آنتاگونیست کانابینوئید AM251 سطح اختلال حافظه را نسبتاً افزایش داد. ارزیابی بیان mRNA پروتئین تاو، افزایش سطح آن را به دنبال تزریق سم بتا آمیلوئید نشان داد، اما تفاوت معنی داری بین گروه آنتاگونیست کانابینوئید و گروه بتا آمیلوئید وجود نداشت.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه حاکی از تأثیر مخرب سم بتا آمیلوئید بر حافظه فضایی و هم چنین نقش مثبت سیستم کانابینوئید در شکل گیری و تثبیت حافظه است، اگرچه مطالعات بیشتری در این زمینه ضروری است.

واژه های کلیدی: بیماری آلزایمر، پروتئین تاو، حافظه فضایی



Cannabinoid Type 1 Receptor Antagonist Impaired Spatial Memory and Increased the Tau Gene Expression in Animal Model of the Alzheimer's disease

Mahdi Goudarzvand^{*1}, Bahareh Tavakoli-Far², Parviz fallah³, Parisa Darabi⁴, Roham Mazloom⁵, Elaheh Gholami Roudmajani⁶

1- PhD of Physiology, Department of Physiology-Pharmacology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

2- PhD of Pharmacology, Department of Physiology-Pharmacology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

3- PhD of Hematology, Department of Physiology-Pharmacology, Paramedical Faculty, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

4- PhD of Animal Physiology, Department of Physiology-Pharmacology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

5- PhD of Physiology, Department of Physiology-Pharmacology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

6- PhD of Animal Biology, Department of Biology, Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Mahdi Goudarzvand: m.goudarzvand@abzums.ac.ir

Introduction: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized by the accumulation of two different proteins and microscopic manifestations: the β -amyloid and the tau protein. The present study aimed to scrutinize the effects of bilateral administration of the cannabinoid receptor antagonist (AM251) in the hippocampus on spatial memory and tau gene expression in an Alzheimer's disease model.

Methods and Materials: β -amyloid toxin was injected bilaterally into the hippocampus of Wistar male rats to induce Alzheimer's disease, and the rats were then categorized into the control group (receiving distilled water as β -amyloid toxin solvent), lesion group (receiving β -amyloid), β -amyloid + DMSO group (as antagonist solvent), and AM251 antagonist receiving groups. The Morris water maze test was used to confirm the development of the model. During the training course of the Morris test, the antagonist of cannabinoid 1 receptor AM251 was injected bilaterally into the hippocampus for four days at doses of 5, 25, and 100 ng. To assess the animals' spatial memory, the parameters of the distance traveled by the animals, the time spent to reach the hidden platform, the speed of the animals moving through the Morris test, and the direction evaluation of the mRNA expression in real-time were analyzed.

Results: The spatial memory indices in the Morris water test increased after the injection of β -amyloid toxin; the AM251 cannabinoid antagonist relatively elevated the level of memory impairment. The evaluation of the mRNA expression of tau protein revealed an increase in its level following an injection of β -amyloid toxin. However, there was no significant difference between the cannabinoid antagonist and β -amyloid groups.

Conclusion: The results indicate the destructive effect of beta-amyloid toxin on spatial memory, as well as the positive role of the cannabinoid system in memory formation and consolidation. However, further studies are warranted in this regard.

Keywords: Alzheimer's disease, AM251, tau protein, spatial memory

