

## ارتباط بین AMPK و پاسخ‌های ایمنی ذاتی در بافت قلب بعد از سکته قلبی

مریم رامش راد (Ph.D)<sup>۱\*</sup>، علیرضا گرجانی (Ph.D)<sup>۲</sup>، نسرین ملکی دیزجی (Ph.D)<sup>۳</sup>، حمید ثریا (Ph.D)<sup>۴</sup>، بهادر باقری (Ph.D)<sup>۵</sup>، هاله واعظ (Ph.D)<sup>۶</sup>، سینا عندلیب (Ph.D)<sup>۵</sup>، مجتبی ضیایی (Ph.D)<sup>۶</sup>، آرش خرمی (Ph.D)<sup>۶</sup>

۱- مرکز تحقیقات دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، ارومیه؛ دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران

۴- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۵- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۶- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران

مریم رامش راد: mrameshrad@gmail.com

### چکیده

هدف: زمانی که تأمین مواد مغذی و تولید آدنوزین تری فسفات (ATP) در سلول‌ها محدود شود یا تقاضای انرژی سلولی افزایش یابد، AMPK به عنوان حسگر انرژی فعال می‌شود. نقش AMPK به ویژه در قلب که ذخایر انرژی کمی دارد برجسته می‌باشد. عملکرد AMPK به ویژه در شرایط انرژی کم، مانند ایسکمی قلبی مهم است. بنابراین، AMPK به عنوان یک هدف امیدوارکننده برای محافظت از قلب در برابر آسیب ایسکمیک، هیپرتروفی قلبی و نارسایی قلبی در نظر گرفته می‌شود. گیرنده‌های TLRs در سطوح سلولی یا بخش‌های درون سلولی یافت می‌شوند. TLRs خط اول سیستم ایمنی محسوب می‌شوند و عمدتاً روی ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک برای بررسی میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا بیان می‌شوند. همچنین در بسیاری از فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک انسانی که عامل پاتوژنی وجود ندارد، نقش مهمی ایفا می‌کنند. همچنین توسط DAMPs که در پاسخ به آسیب بافت آزاد می‌شوند، فعال می‌شوند. علاوه بر این، نه تنها سلول‌های ایمنی کلاسیک، بلکه سلول‌های غیر مشتق از مغز استخوان نیز از طریق سیگنال‌دهی TLR در آبشار التهابی شرکت می‌کنند. سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن و انواع مختلفی از سلول‌های پارانشیمی از جمله کاردیومیوسیت‌ها نیز TLR را بیان می‌کنند. روش جستجو: مروری بر نتایج اصلی مطالعات قبلی ما.

یافته‌ها: مطالعات قبلی ما نشان داد که فعال‌سازی AMPK با متفورمین یا A-769662 می‌تواند بیان TLR-4 فعال شده در قلب را در شرایط مرتبط با التهاب مانند انفارکتوس میوکارد یا سیتی سمی مسدود کند. علاوه بر این، بر اساس مطالعات قبلی ما در شرایط *in vivo* و *in vitro*، تجویز هم‌زمان compound C به عنوان یک مهارکننده AMPK، اثرات سرکوب‌کننده فعال‌کننده‌های AMPK بر بیان TLR4 و مسیر التهابی پایین دست آن را معکوس می‌کند. نتیجه‌گیری: در مجموع، این نتایج نشان دهنده ارتباط واضح بین AMPK و TLR4 است.

واژه‌های کلیدی: AMPK، TLR4، میوکارد، التهاب



# Cross talking between AMP activated protein kinase (AMPK) and innate immuno responses in heart tissue after myocardial ischemia

Maryam Rameshrad (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Alireza Garjani (Ph.D)<sup>2</sup>, Nasrin Maleki Dizaji (Ph.D)<sup>2</sup>, Hamid Soraya (Ph.D)<sup>3</sup>, Bahador Bagheri (Ph.D)<sup>4</sup>, Haleh Vaez (Ph.D)<sup>2</sup>, Sina Andalib (Ph.D)<sup>5</sup>, Mojtaba Ziaee (Ph.D)<sup>6</sup>, Arash Khorrami (Ph.D)<sup>6</sup>

1- Pharmaceutical Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Department of Pharmacology & Toxicology; Faculty of Pharmacy; Tabriz University of Medical Sciences; Tabriz; Iran

3- Department of Pharmacology and Toxicology; School of Pharmacy; Urmia; University of Medical Sciences, Urmia-Iran

4- Department of Pharmacology; School of Medicine; Semnan Univresity of Medical Sciences, Semnan, Iran

5- Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

6- Medicinal Plants Research Center, Maragheh University of Medical Sciences, Maragheh, Iran

Maryam Rameshrad: mrameshrad@gmail.com

**Introduction:** 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) as a sensor of energy in cells, is activated when nutrient supply and adenosine triphosphate (ATP) generation are limited or cellular energy demand is increased. The role of AMPK is particularly prominent in the heart, which has a high demand for energy in the form of ATP and little energy reserves. The function of AMPK is particularly important during low-energy states such as cardiac ischemia. Thus, AMPK is considered as a promising target for the protection of the heart from ischemic injury, cardiac hypertrophy, and heart failure. Toll-like receptors (TLRs) are found on cell surfaces or intracellular compartments. TLRs are the first line of the immune system and are mainly expressed on macrophages and dendritic cells for investigation of pathogenous micro-organisms. However, they also play an important role in many pathophysiological processes in human disease that do not involve pathogens. TLRs are also activated by damage-associated molecular patterns (DAMPs) which are released in response to tissue injury. Furthermore, not only classic immune cells but also non-bone marrow-derived cells take part in the inflammatory cascade through TLR signaling. Antigen-presenting cells and several types of parenchymal cells, including cardiomyocytes, also express TLRs.

**Search Method:** A review of the golden results of our previous studies.

**Results:** Our previous studies demonstrated that activating AMPK with metformin or A-769662 could block activated TLR-4 expression in the heart in conditions associated with inflammation such as myocardial infarction or septicemia. Furthermore, based on our in vivo and in vitro studies, coadministration of compound C as an AMPK inhibitor reversed the suppressive effects of AMPK activators on TLR4 expression and its downstream inflammatory pathway.

**Conclusion:** Collectively, these results indicate a clear link between AMPK and TLR4.

**Keywords:** AMPK, TLR4, myocardium, Inflammation

