

تغییرات الکتروفیزیولوژیک و مورفولوژیک نورون‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ در یک مدل حیوانی اوتیسمی

مهیار جان احمدی^{۱*} (Ph.D)، مونا راهدار^۲ (Ph.D)، راضیه حاجی سلطانی^۳ (Ph.D)، مریم خداوردی^۴ (MSc)، شیمادوودی^۲ (Ph.D)،
نرگس حسین مردی^۲ (Ph.D)، ژیلابهزادی^۲ (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب و دپارتمان فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دپارتمان فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی و دپارتمان فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

مهیار جان احمدی: janahmadi@sbmu.ac.ir

چکیده

هدف: اوتیسم یک اختلال عصبی تکاملی شایع و پیچیده است. با توجه به این که نشان‌گرهای زیستی تشخیصی و درمانی خاصی برای اوتیسم وجود ندارد، یافته‌های جدید در سطح سلولی ممکن است به روشن شدن پاتوفیزیولوژی اوتیسم و یافتن راهکارهای درمانی مؤثر کمک کند. سهم اختلال عملکرد انتقال عصبی سروتونرژیک، به‌ویژه گیرنده‌های 5-HT₇، در ناهنجاری‌های رفتاری اوتیسم نیز به‌خوبی فهمیده نشده است. بنابراین، نقش 5-HT₇Rs در اختلال شکل‌پذیری سیناپسی و رفتارهای شبه‌اوتیستیک در زاده‌هایی که در معرض والپروئیک اسید (VPA) قرار گرفته بودند، بررسی شد. مواد و روش‌ها: اثرات رفتاری، الکتروفیزیولوژیک و مورفولوژیک در موش‌های اوتیسمی مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین، اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی و تغییر در تحریک‌پذیری نورونی با استفاده از ثبت پتانسیل میدانی و Patch-clamp بررسی شد. یافته‌ها: مصرف VPA پیش از تولد، باعث کاهش یادگیری و حافظه فضایی، افزایش رفتار شبه‌اضطرابی و اختلال در توانایی تشخیص شیء جدید و تعامل اجتماعی می‌شود. همچنین، نورون‌های هرمی CA1 هیپوکامپ حیوانات اوتیسمی تحریک‌پذیری ذاتی قابل توجهی را نشان دادند. همچنین القای اوتیسم، پاسخ نورونی به ورودی‌های دپلاریزه‌کننده را افزایش داد. این تغییرات با کاهش قابل توجهی در جریان کانال I_h که نقش مهمی در فعالیت عصبی و انتقال سیناپسی دارد، همراه بود. همچنین، تزریق آگونیست 5-HT₇، LP-211، به مدت ۷ روز متوالی، اختلالات رفتاری در زاده‌های اوتیسمی را معکوس کرد. در این حیوانات تضعیف کوتاه‌مدت و تقویت طولانی‌مدت سیناپسی مختل شد که با تحریک 5-HT₇R اختلال LTP در گروه اوتیستیک از بین رفت. تغییرات مورفولوژیک نیز در زاده‌های اوتیسمی ایجاد شد. نتیجه‌گیری: به‌طور کلی در موش‌های اوتیسمی، رفتارهای غیرطبیعی با تغییرات در تحریک‌پذیری نورونی، جریان‌های I_h و عملکرد گیرنده‌های 5-HT₇ در ارتباط است. بنابراین، این کانال‌ها و گیرنده‌ها را می‌توان راهبردهای درمانی یا پیشگیری بالقوه و امیدوارکننده‌ای برای اوتیسم در نظر گرفت.

واژه‌های کلیدی: اوتیسم، تعامل اجتماعی، رفتار شبه‌اضطرابی، اختلال شناختی، تحریک‌پذیری عصبی



Electrophysiological and morphological changes of CA1 hippocampal pyramidal neurons in an animal model of autism

Mahyar Janahmadi (Ph.D)^{*1}, Monal Rahdar (Ph.D)², Razieh Hajisoltani (Ph.D)³, Maryam Khodaverdi (MSc)⁴, Shima Davoudi (Ph.D)², Narges Hosseinmardi (Ph.D)², Gila Behzadi (Ph.D)²

1- Neuroscience Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Physiology Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Neurophysiology research center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mahyar Janahmadi: janahmadi@sbmu.ac.ir

Introduction: Autism is a prevalent and complex neurodevelopmental disorder. Given that neither validated diagnostic biomarkers nor specific medical therapy exist for autism, new findings at the cellular level may shed light on the pathophysiology of autism and help to find effective treatment strategies. The contribution of serotonergic neurotransmission dysfunction, particularly 5HT7 receptors, to the autism behavioural abnormalities is also poorly understood. Therefore, the role of 5-HT7Rs in synaptic plasticity impairment and the autistic-like behaviours was investigated in VPA-exposed offspring.

Methods and Materials: The behavioural, electrophysiological and morphological impacts of prenatal exposure to valproic acid (VPA) in rats, which is a known animal model of autism, were assessed. To examine the synaptic plasticity impairments and changes in neuronal excitability, extracellular field potential and patch-clamp recordings were performed.

Results: Findings revealed that autism induction caused poor spatial learning and memory, increased anxiety-related behaviour and impaired the novel object recognition ability and social interaction. Along with these behavioural abnormalities in ASD pups, hippocampal CA1 pyramidal neurons from VPA-exposed animals exhibited prominent intrinsic excitability. The induction of autism also increased the neuronal responsiveness to depolarizing inputs. These changes were associated with a significant decrease in the Ih channel current that plays a critical role in neuronal activity and synaptic transmission. Findings revealed that injection of 5-HT7Rs agonist, LP-211, for 7 consecutive days reversed all behavioural deficits in autistic offspring. There were also impaired short-term depression and long-term potentiation in these groups of animals. However, 5-HT7Rs activation rescued the LTP impairment in the autistic-like group. Morphological alterations were also induced by prenatal VPA exposure.

Conclusion: Overall, findings demonstrated that abnormal behaviours are associated with alterations in the neuronal excitability, Ih currents and 5-HT7Rs function rat model of autism-like. Thus, these channels and receptors could be considered potential and promising treatment or prevention strategies for autism.

Keywords: Autism, Social interaction, Anxiety-like behavior, Cognitive impairment, Neuronal excitability

