

مهار دارویی گیرنده گابا A باعث بهبود القای تقویت طولانی مدت سیناپسی (LTP) و نورون زایی در مدل موضعی دمیالیناسیون در هیپوکمپ رت می شود

فرشته پورعبدالحسین (Ph.D)*، نرگس حسین مردی (Ph.D)†، نگین سعیدی (MS.c)‡، آتنا نظری (MS.c)¶

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

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

۳- مرکز علوم اعصاب، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

فرشته پورعبدالحسین: pourabdolhossein@gmail.com

چکیده

هدف: اختلالات شناختی و حافظه در بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) شایع هستند. مکانسیم اختلال حافظه در بیماری MS ناشناخته است اما مطالعات عکس برداری نورونی، دمیالیناسیون در ناحیه هیپوکمپ را دخیل می دانند. در این مطالعه ما نقش گیرنده گابا A را بر شکل پذیری سیناپسی و نورون زایی در مدل موضعی دمیالیناسیون در هیپوکمپ رت بررسی کردیم. مواد و روش ها: القای دمیالیناسیون با تزریق دوطرفه ی لیزولستین (LPC) یک درصد در ناحیه CA1 هیپوکمپ رت ها انجام شد. گروه های درمانی به ترتیب تزریق روزانه داخل بطنی آنتاگونیست گیرنده گابا: بایکوکولین (۰/۰۵ میکروگرم در ۲ میکرولیتر به ازای هر حیوان و یا آگونیست گیرنده گابا: (موسیمول ۰/۰۱ میکروگرم در ۲ میکرولیتر به ازای هر حیوان) را سه روز پس از تزریق LPC به مدت سه هفته دریافت می کردند. شکل پذیری سیناپسی با ثبت پتانسیل میدانی نورون ها انجام شد. پتانسیل پس سیناپسی تحریکی (fEPSP) از ناحیه CA1 به دنبال تحریک ناحیه شافروکولترال ثبت شد. برای نشان دار کردن سلول های بنیادی هیپوکمپ تزریق (۷۰ میلی گرم/کیلوگرم BrdU) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. برای بررسی نورون زایی با کمک تکنیک ایمونوهیستوشیمی سلول های BrdU+ ردیابی و سپس با مارکرهای GFAP, Olig2, NeuN شناسایی شدند. یافته ها: داده های الکتروفیزیولوژی تفاوت معنی داری در شاخص زوج پالس در فواصل بین پالسی (IPI) ۲۰، ۸۰ و ۲۰۰ میلی ثانیه بین گروه های مطالعه نشان ندادند. تزریق LPC باعث کاهش القای LTP شد و درمان با بایکوکولین باعث بهبود القای LTP نسبت به گروه LPC شد، در حالی که موسیمول تأثیری در القای LTP ایجاد نکرد. یافته های بافت شناسی نشان داد که وسعت دمیالیناسیون در گروه LPC بیشتر از سایر گروه ها بود و درمان با بایکوکولین میزان دمیالیناسیون را کاهش داد. یافته های ایمونوهیستوشیمی تأیید کرد که درمان با بایکوکولین تکثیر سلول های بنیادین هیپوکمپ و تمایز نورونی و اولیگودندروسیتی را افزایش می دهد. نتیجه گیری: بایکوکولین باعث بهبود شکل پذیری سیناپسی از طریق افزایش القای LTP و نورون زایی در ناحیه هیپوکمپ می شود. بنابراین نتیجه می گیریم اختلال در هموستاز سیستم گابائریک در شرایط دمیالیناسیون هیپوکمپ می تواند در اختلال حافظه دخیل باشد که این امر، هم در فهم آسیب شناسی و هم درمان بیماران MS کاربرد دارد.

واژه های کلیدی: دمیالیناسیون، شکل پذیری سیناپسی، نورون زایی، بایکوکولین



Pharmacological inhibition of GABA_A receptor improved long-term Potentiation (LTP) and neuro neurogenesis the local model of demyelination in rat hippocampus

Fereshteh Pourabdolhossein (Ph.D)^{*1}, Narges Hosseinmardi (Ph.D)², Negin Saidi (M.Sc)², Atena Nazari (M.Sc)³

1- Physiology Departments, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

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

3- Neuroscience Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Fereshteh Pourabdolhossein: pourabdolhossein@gmail.com

Introduction: Cognitive impairment and memory deficit are common features in multiple Sclerosis patients. The mechanism of memory impairment in MS is unknown, but neuroimaging studies suggest that hippocampal demyelination is involved. Here, we investigate the role of GABA_A receptor on synaptic plasticity and neurogenesis in the local model of demyelination in the rat hippocampus.

Methods and Materials: Demyelination was induced in male rats by bilateral injection of lysophosphatidylcholine (LPC) 1% into the CA1 region of the hippocampus. The treatment groups received daily intraventricular injection of selective GABA_A antagonist, bicuculline (0.05 µg/2µl/animal), or a selective GABA_A agonist, muscimol (0.1 µg/2µl/animal) 3 days after LPC injection. Synaptic plasticity (LTP) was evaluated by in vivo field potential recording. Excitatory postsynaptic potential (fEPSP) was recorded from the CA1 region following stimulation of the Schaffer lateral region. BrdU injection (70 mg/kg) was done to label hippocampal neural stem cells. Immunohistochemistry (IHC) was performed to assess neurogenesis by tracking BrdU+ cells and characterization of these cells was done using GFAP, Olig2, and NeuN markers.

Results: Our data revealed that there was no significant difference in the Paired Pulse Index at 20, 80, and 200 ms inter-pulse intervals between all experimental groups. LPC injection in the hippocampus decreased LTP induction. Animals treated with bicuculline improved LTP induction; however, muscimol treatment did not affect LTP compared to the PC group. Histological study confirmed demyelination. The extent in the LPC group was maximal. Bicuculline treatment significantly reduced demyelination extension. IHC data confirmed that inhibition of GABA_A receptor enhanced the proliferation of hippocampal stem cells and increased neural and oligodendroglia differentiation of the stem cells compared to the LPC group.

Conclusions: Bicuculline improved hippocampal synaptic plasticity through the improvement of LTP induction and enhancement of hippocampal neurogenesis. We conclude that disruption of GABAergic homeostasis in hippocampal demyelination context may be involved in memory impairment. The implications for both pathophysiology and therapy.

Keywords: Demyelination, Synaptic plasticity, Neurogenesis, Bicuculline

