

## نقش کانال‌های آستروسیتی Kir4.1 در اختلالات رفتاری در یک مدل موش اوتیسمی القاء شده با تزریق والپروئیک اسید در دوران باردای

شیماداوودی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، مونا راهدار<sup>۱</sup> (Ph.D)، نرگس حسین مردی<sup>۲</sup> (Ph.D)، ژیلا بهزادی<sup>۱</sup> (Ph.D)، مهیار جان احمدی<sup>۳</sup> (Ph.D)

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

۲- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران؛ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران؛ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

شیماداوودی: shimadavoudi7@gmail.com

### چکیده

هدف: اختلال طیف اوتیسم یک بیماری تکوینی است که بر ارتباطات، تعاملات و رفتار افراد مبتلا تأثیر می‌گذارد و با تنوع گسترده‌ای در انواع و شدت علائم مشخص می‌شود. جالب توجه است که، نقایص افزایش عملکرد در کانال‌های Kir4.1 آستروسیتی در کودکان مبتلا به اوتیسم شناسایی شده است. با این حال، مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک کانال‌های Kir4.1 که در توسعه اوتیسم نقش دارند، هنوز مشخص نشده‌اند. در اینجا، ما از طریق ارزیابی‌های رفتاری، نقش کانال‌های Kir4.1 آستروسیتی را در رفتارهای شبه‌اوتیسمی ناشی از قرار گرفتن در معرض اسید والپروئیک، در دوران بارداری را بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از روز ۲۸ تا ۳۵ پس از تولد، مهارکننده کانال Kir4.1 آستروسیتی با دوز ۵ µg/ml، به مدت ۷ روز متوالی قبل از آزمایش‌های رفتاری، به هیپوکامپ موش‌های کنترل و در معرض VPA قرار گرفته، تزریق شد. سپس، آزمون‌های رفتاری، تست اجتماعی بودن و ترجیح کرولی، آزمون‌های میدان باز، بازوی باز دایره‌ای مرتفع و تشخیص شیء جدید، به ترتیب با فاصله زمانی حداقل ۲۴ ساعت بین هر آزمون، از روز ۳۵ تا ۳۸ پس از تولد انجام شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که مهار کانال Kir4.1 آستروسیتی در موش‌های کنترل باعث کاهش تعامل اجتماعی، اضطراب بیشتر و کاهش توانایی تشخیص اشیاء جدید می‌شود. علاوه بر این، فرزندان در معرض VPA تحت درمان با PA-6، اختلالات رفتاری قابل توجه بیشتری را نسبت به موش‌های در معرض VPA نشان دادند.

نتیجه‌گیری: مطالعه ما نشان داد که در موش‌های کنترل، مهار کانال‌های Kir4.1 آستروسیتی با اختلالات رفتاری مشابه با آنچه که در موش‌های اوتیستیک مشاهده می‌شود، مرتبط است. بنابراین، Kir4.1 می‌تواند یک هدف دارویی بالقوه برای درمان اختلالات رفتاری در اوتیسم در آینده باشد.

واژه‌های کلیدی: اختلالات طیف اوتیسم، والپروئیک اسید، کانال Kir4.1 آستروسیتی، اضطراب، آزمون تشخیص شیء جدید



# The contribution of astrocytic Kir4.1 channels to behavioral impairments in a rat model of autism-like induced by valproic acid prenatal exposure

Shima Davoudi<sup>1\*</sup> (Ph.D), Mona Rahdar<sup>1</sup> (Ph.D), Narges Hosseinmardi<sup>2</sup> (Ph.D), Gila Behzadi<sup>1</sup> (Ph.D), Mahyar Janahmadi<sup>3</sup> (Ph.D)

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

2- Neurophysiology Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Neuroscience Research Center, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Shima Davoudi: shimadavoudi7@gmail.com

**Introduction:** Autism spectrum disorder is a developmental disease that affects the communication and behavior of affected individuals and is characterized by a wide variation in the types and severity of symptoms. Interestingly, gain-of-function defects in astrocytic Kir4.1 channels have been detected in children with ASD; however, the pathophysiological mechanisms of Kir4.1 channels underlying the development of ASD have yet to be ascertained. Here, we aim to explore through behavioral assessment the contribution of astrocytic Kir4.1 to the autism-like behaviors induced by prenatal valproic acid exposure.

**Methods and Materials:** From PND28 to PND35, PA-6 (5µg/ml), a specific Kir4.1 inhibitor, was microinjected into the hippocampus of control and VPA-exposed offspring for 7 successive days before behavioral tests. Then, behavioral assessments, including Crawley's sociability and preference for social novelty, open field, elevated zero maze, and novel object recognition tests, were performed in order, with a time interval of at least 24 hours between each test from PND35 to PND38.

**Results:** We found that inhibition of Kir4.1 in the control offspring caused lower social interaction, higher anxiety, and decreased ability to recognize novel objects. Moreover, VPA-exposed offspring treated with PA-6, showed further remarkable behavioral impairments than those detected in the VPA-exposed rats.

**Conclusions:** The findings revealed that in control rats, inhibition of Kir4.1 channels is associated with behavioral impairments such as those observed in autistic-like offspring. Thus, these channels could be a potential pharmaceutical target for the treatment of behavioral impairments in autism in the future.

**Keywords:** Autism spectrum disorder, Valproic acid, Kir4.1, Anxiety, Novel object recognition

