

## چاپرون شیمیایی ۴ - فنیل بوتریک اسید، عملکرد قلب را به دنبال انفارکتوس میوکارد ناشی از ایزوپروترونول در موش‌ها بهبود می‌بخشد

هاله واعظ<sup>۱\*</sup>، علیرضا گرجانی<sup>۱</sup>، فاطمه وطن خواه<sup>۲</sup>

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

۲- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

هاله واعظ: haleh.vaez@gmail.com

### چکیده

هدف: ۴- فنیل بوتریک اسید (4-PBA) یک القاء کننده اتوفاژی با واسطه چاپرون (CMA) است که اجزای سلولی غیرضروری و آسیب دیده را از طریق آنزیم‌های لیزوزومی حذف می‌کند. این عمل می‌تواند پروتئین‌های کژتائیده تولید شده پس از انفارکتوس میوکارد (MI) را کاهش دهد و عملکرد قلب را بهبود بخشد. هدف ما بررسی اثر 4-PBA بر آسیب‌های MI ناشی از ایزوپروترونول در موش‌ها بود.

مواد و روش‌ها: ایزوپروترونول (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به مدت دو روز متوالی به صورت زیرجلدی و همزمان با تزریق داخل صفاقی 4-PBA با دوزهای ۲۰، ۴۰ یا ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم در فواصل ۲۴ ساعته به مدت پنج روز تزریق شد. در روز ۶، پارامترهای همودینامیک، تغییرات هیستوپاتولوژیک، تعداد نوتروفیل‌های محیطی و ظرفیت آنتی اکسیدانی کل (TAC) مورد بررسی قرار گرفت. بیان پروتئین‌های اتوفاژی با استفاده از وسترن بلات اندازه گیری شد.

یافته‌ها: 4-PBA به طور قابل توجهی تغییرات پس از MI را در پارامترهای همودینامیک بهبود بخشید. بهبود بافت شناسی در 4-PBA ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم مشاهده شد ( $P<0/05$ ). تعداد نوتروفیل‌ها در خون محیطی در گروه‌های درمانی در مقایسه با ایزوپروترونول به طور قابل توجهی کاهش یافت. علاوه بر این، 4-PBA در دوز ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم به طور قابل توجهی TAC سرم را در مقایسه با ایزوپروترونول افزایش داد ( $P<0/001$ ). وسترن بلات کاهش معنی داری در سطح P62 ( $P<0/05$ ) گروه‌های تیمار شده با ۴۰ و ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم 4-PBA نشان داد.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که 4-PBA می‌تواند یک اثر محافظتی قلبی در برابر آسیب‌های MI ناشی از ایزوپروترونول داشته باشد که می‌تواند به دلیل تعدیل اتوفاژی و مهار استرس اکسیداتیو باشد. به دست آوردن نتایج مؤثر در دوزهای مختلف، نیاز به درجه پهنه‌ای از فعالیت اتوفاژیک سلولی را نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: ۴- فنیل بوتریک اسید، اتوفاژی، چاپرون، ایزوپروترونول، انفارکتوس میوکارد



## Chemical chaperon 4-phenylbutric acid improves cardiac function following isoproterenol-induced myocardial infarction in rats

Haleh Vaez<sup>\*1</sup>, Alireza Garjani<sup>1</sup>, Fatemeh Vatankhah<sup>2</sup>

1- Pharmacology and Toxicology Department, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Haleh Vaez: haleh.vaez@gmail.com

**Introduction:** 4-Phenyl butyric acid (4-PBA) is a chaperone-mediated autophagy (CMA) inducer, which eliminates unnecessary and damaged cellular components through lysosomal enzymes. It could reduce misfolded and unfolded proteins produced after myocardial infarction (MI) and can improve cardiac function. We aimed to investigate the effect of 4-PBA on isoproterenol-induced MI in rats.

**Methods and Materials:** Isoproterenol (100 mg/kg) was injected subcutaneously for two consecutive days simultaneous with an intraperitoneal (IP) injection of 4-PBA at 20, 40, or 80 mg/kg at 24-hr intervals for five days. On day 6, hemodynamic parameters, histopathological changes, peripheral neutrophil count, and total anti-oxidant capacity (TAC) were evaluated. The expression of autophagy proteins was measured by using western blotting. 4-PBA significantly improved post-MI changes in hemodynamic parameters.

**Results:** Histological improvement was found in 4-PBA 40 mg/kg ( $P < 0.05$ ). The neutrophil count in the peripheral blood significantly decreased in the treatment groups compared with isoproterenol. Furthermore, 4-PBA at 80 mg/kg significantly increased the serum TAC compared with isoproterenol ( $P < 0.001$ ). Western blotting showed a significant decrease in the P62 level ( $P < 0.05$ ) of 40 and 80 mg/kg 4-PBA treated groups.

**Conclusion:** This study demonstrated that 4-PBA could have a cardio-protective effect against isoproterenol-induced MI, which can be due to autophagy modulation and oxidative stress inhibition. Obtaining effective results in different doses shows the need for an optimum degree of cell autophagic activity.

**Keywords:** 4-Phenylbutric acid, Autophagy, Chaperon, Isoproterenol, Myocardial infarction

