

## گرلین از مرگ سلولی نوروهای هیپوکامپ در موش‌های مدل بیماری آلزایمر جلوگیری می‌کند

فائزه ناصری (Ph.D)<sup>۱</sup>، مجید سیرتی ثابت (Ph.D)<sup>۱</sup>، زهرا شهسواری (Ph.D)<sup>۱</sup>، فاطمه گشادرو (Ph.D)<sup>۲</sup>

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

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

فاطمه گشادرو: fgoshadrou@yahoo.com

### چکیده

هدف: بیماری آلزایمر (AD) شایع‌ترین اختلال تحلیل‌برنده و پیش‌رونده عصبی است که با تشکیل پلاک‌های بتا آمیلوئید در مغز مشخص می‌گردد. از بین رفتن نورون‌ها یکی از ویژگی‌های مهم این بیماری است که همراه با اختلالات حافظه و شناختی است. در این مطالعه اثر گرلین بر مسیرهای مختلف مرگ سلولی شامل آپوپتوز، نکروپتوز و اتوفاژی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مدل بیماری آلزایمر القاء شده توسط  $\beta$ -آمیلوئید مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: آزمایشات روی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ویستار نر با محدوده وزنی ( $20 \pm 250$  گرمی) انجام شد. حیوانات به‌طور تصادفی به پنج گروه کنترل، شم، گرلین، بتا آمیلوئید و بتا آمیلوئید+گرلین تقسیم شدند. از تجویز دو طرفه  $\beta$ -آمیلوئید (۵ میکروگرم/۱۰ میکرولیتر) به داخل هیپوکامپ برای القاء آلزایمر استفاده شد. تزریق گرلین (۸۰ میکروگرم/کیلوگرم) به‌صورت داخل صفاقی به‌مدت ده روز متوالی انجام شد. سپس یادگیری و حافظه موش‌ها با روش احترازی غیرفعال و ماز آبی موریس ارزیابی گردید. در انتها بافت هیپوکامپ استخراج و مورد مطالعه هیستوپاتولوژیک قرار گرفت. هم‌چنین بیان پروتئین Bax (آپوپتوز)، پروتئین Bcl-2 (ضد آپوپتوز)، پروتئین‌های نکروپتوز RIP1K و RIP3K و نشان‌گر اتوفاژیک Beclin-1 با روش وسترن‌بلات بررسی شد.

یافته‌ها: یافته‌های این مطالعه نشان داد که گرلین اختلال حافظه را در موش‌های گروه آلزایمری بهبود می‌بخشد و بیان پروتئین‌های Bax (آپوپتیک)، RIP1K و RIP3K (نکروپتیک) را کاهش می‌دهد. هم‌چنین بیان Bcl-2 (ضد آپوپتیک) و نسبت Bax/Bcl-2 را افزایش می‌دهد. بیان پروتئین Beclin-1 نیز توسط درمان با گرلین به‌صورت معنی‌داری افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان می‌دهد که تجویز گرلین به‌صورت محیطی می‌تواند از طریق مهار آپوپتوز و نکروپتوز و ارتقای اتوفاژی از مرگ سلولی جلوگیری کرده و از نورون‌ها محافظت نماید. لذا در جلوگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر نقش داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، بتا آمیلوئید، گرلین، مرگ سلولی



## Ghrelin prevents cell death of hippocampal neurons in Alzheimer's disease model rats

Faezeh Naseri (Ph.D)<sup>1</sup>, Majid Sirati-Sabet (Ph.D)<sup>1</sup>, Zahra Shahsavari (Ph.D)<sup>1</sup>, Fatemeh Goshadrou (Ph.D)<sup>2</sup>

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

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

Fatemeh Goshadrou: fgoshadrou@yahoo.com

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is the most common progressive neurodegenerative disorder characterized by the formation of beta-amyloid plaques in the brain. Loss of neurons is one of the important features of this disease, which is accompanied by memory and cognitive disorders. In this study, the effect of ghrelin on different pathways of cell death, including apoptosis, necroptosis and autophagy, was investigated in AD model rats induced by  $\beta$ -amyloid.

**Methods and Materials:** Experiments were performed on male Wistar rats with a weight range of (250 $\pm$ 20). Animals were randomly divided into five groups including sham control, ghrelin, beta-amyloid and beta-amyloid+ghrelin. Bilateral administration of  $\beta$ -amyloid (5  $\mu$ g/10  $\mu$ l) into the hippocampus was used to induce Alzheimer's disease. Ghrelin (80  $\mu$ g/kg) was injected intraperitoneally for ten consecutive days. Then the memory of rats was evaluated by the passive avoidance method and the Morris water maze. In the end, the hippocampal tissue was extracted and subjected to histopathological study. Also, the expression of Bax protein (apoptosis), Bcl-2 protein (anti-apoptotic), necroptosis proteins RIP1K and RIP3K, and autophagic marker Beclin-1 were investigated by western blot method.

**Results:** The findings of this study showed that ghrelin improves memory impairment in Alzheimer's rats and reduces the expression of Bax (apoptotic), RIP1K and RIP3K (necrotic) proteins. It also increases the expression of Bcl-2 (anti-apoptotic) and the Bax/Bcl-2 ratio. Beclin-1 protein expression is also significantly increased by ghrelin treatment ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** These results show that peripheral administration of ghrelin can prevent cell death and protect neurons by inhibiting apoptosis and necroptosis and autophagy promotion. Therefore, it should play a role in preventing the progression of Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's, Beta-amyloid, Ghrelin, Cell death

