

تأثیر محلول آبی کلئیدی فولرن (C60) در حضور یک مهارکننده Pglycoprotein (وراپامیل) بر حافظه فضایی و بیان هیپوکامپی ژن های Sirtuin6، SELADIN1 و AQP1 در مدل موش های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به آلزایمر

مهرنوش نیکپور^{۱*}

۱- گروه داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

مهرنوش نیکپور: mehrnoosh.nik@gmail.com

چکیده

هدف: بیماری آلزایمر (AD) یکی از شایع ترین انواع بیماری های عصبی است که همراه با آسیب های عصبی غیرقابل برگشت، مشکلات یادگیری، اختلالات حافظه و اختلالات شناختی است. سیستم کولینرژیک در طول پاتوژنز AD از بین می رود و همچنین علائم اصلی بیماری را ایجاد می کند. اگرچه در مراحل شدید، بیماری آلزایمر تهدیدکننده زندگی خواهد بود، اما تا به امروز هیچ درمان مطلقی برای این بیماری یافت نشده است و تنها راه های تسکین دهنده ای در دسترس است. هدف از این مطالعه بررسی اثر سوسپانسیون آبی فولرن (C60) بر بهبود حافظه فضایی موش های بزرگ آزمایشگاهی نر مبتلا به فراموشی (وزن 200 ± 20 گرم) و مقایسه بیش تر نتایج با دونیزیل (DNPZL) بود. یک داروی استاندارد FAS از طریق روش تبادل حلال تهیه شد. اندازه ذرات در محدوده $119/14 \pm 3/38$ نانومتر با $0/15 \pm 0/02$ و پتانسیل زتا $12/22 \pm 5/98$ میلی ولت بود. یک روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا با فاز معکوس ساده و با حساسیت بالا (HPLC) برای شناسایی غلظت C60 در FAS (۲۱ میکروگرم بر میلی لیتر) توسعه داده شد. کارایی داروها در هر دو گروه قبل و بعد از درمان حیوانات مورد بررسی قرار گرفت تا درک بهتری از نحوه مشارکت آن ها در تأثیرگذاری بر علائم AD انجام شود. با توجه به این که مطالعات قبلی اظهارات ضد و نقیضی در مورد این که آیا C60 یک سوبسترای گلیکوپروتئین P (P-gp) است یا خیر، ارائه کرده اند، ما اثرات FAS را در هر دو شرایط وجود و عدم وجود یک مهارکننده P-gp (وراپامیل HCl، ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) مطالعه کردیم. به منظور روشن شدن مکانیسم مولکولی اثر دو دارو، اثرات آن ها بر بیان سه ژن اصلی دخیل در AD شامل Sirtuin6، SELADIN1 و AQP1 و همچنین ظرفیت کل آنتی اکسیدانی آن ها (TACs) مورد بررسی قرار گرفت. به منظور القای اختلال حافظه، اسکوپولامین (HBr) SCOP به مدت ۱۰ روز (۲ میلی گرم بر کیلوگرم در داخل صفاقی) تجویز شد. رژیم های تجویز FAS و DNPZL به ترتیب ۲۱ میکروگرم بر میلی لیتر، BID (i.p) و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر (P.o). به مدت ۱۰ روز بود. نتایج ما FAS را به عنوان یک نانوفرمولاسیون امیدوارکننده در بهبود علائم AD، به ویژه اختلال حافظه معرفی می کند، و همچنین تأکید می کند که مطالعات بیش تری برای روشن کردن نوع تعامل C60 و P-gp مورد نیاز است.

واژه های کلیدی: آلزایمر، سوسپانسیون آبی فولرن، Sirtuin6، SELADIN1، AQP1



The effect of colloidal aqueous solution of fullerene (C60) in the presence of a Pglycoprotein inhibitor (verapamil) on spatial memory and hippocampal expression of Sirtuin6, SELADIN1 and AQP1 genes in rat model of Alzheimer's disease

Mehrnoosh Nikpour^{*1}

1- Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Mehrnoosh Nikpour: mehrnoosh.nik@gmail.com

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is one of the most common types of neurodegenerative diseases which is along with irreversible neuronal damages, learning difficulties, memory impairments and cognitive disorders. Cholinergic system is destroyed during AD pathogenesis and it also causes the major symptoms of the disease. Although in severe stages AD would be life threatening, but to date no absolute treatment has been found for this illness and just some palliating ways are available. The aim of this study was to investigate the effect of fullerene (C60) aqueous suspension (FAS) on improving spatial memory in amnesic male Wistar rats (weighing 200±20 g), and further compare the results with that of donepezil (DNPZL) as a standard drug. FAS was prepared via solvent exchange method. The particle size was in 119.14±3.38 nm range with PDI 0.15±0.02 and the zeta potential of -12.22±5.98 mV. A simple and high sensitive reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC) method was developed to identify C60 concentration in FAS (21 µg/ml). Efficiencies of drugs were examined both in pre-treatment and post-treatment groups of animals to better understand how they participates in affecting AD symptoms. Seeing that previous studies have presented antithetical declarations about whether C60 is a P glycoprotein (P-gp) substrate or not, we studied FAS effects in both conditions of existence and absence of a P-gp inhibitor (verapamil HCl, 25 mg/kg). In order to clarify molecular mechanism of actions of two drugs, their effects on expressions of three principal genes, involved in AD including Sirtuin6, SELADIN1 and AQP1 and as well as their total antioxidant capacities (TACs), were studied. In order to induce memory impairment, scopolamine HBr (SCOP) was administered for 10 days (2 mg/kg/i.p). FAS and DNPZL administration regimens were 21 µg/ml, BID (i.p.) and 10 mg/kg (p.o.) for 10 days respectively. Our results introduce FAS as a promising nanoformulation in improving AD symptoms, especially memory impairment, and further assert that more studies are needed to elucidate C60 and P-gp interaction type.

Keywords: Alzheimer's disease (AD), Fullerene (C60) aqueous suspension (FAS), Sirtuin6, SELADIN1, AQP1

