عملکرد مکانیسم مولکولی سینامالدئید در درمان بیماری آلزایمر: نقش مسیر سیگنالینگ IRS-1، Akt و GSK-3β در هیپوکامپ

دکتر سعید باقری محمدی[۱] (Ph.D)، دکتر مریم موسوی[۲] (Ph.D)، دکتر رسول قاسمی[۱*] (Ph.D)

۱- گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات نانوفناوری در علوم زیستی و پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

رسول قاسمی: rghasemi60@sbmu.ac.ir

چکیده

هدف: بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت زوال عقل است که با اختلال در مسیر سیگنالینگ انسولین، تخریب عصبی، و نقص حافظه مشخص می‌شود. متأسفانه، رویکردهای درمانی موجود برای کاهش علائم آلزایمر رضایت‌بخش نیستند. به‌طور تجربی، مشخص شده است که سینامالدئید به‌عنوان جزء اصلی دارچین باعث بهبود اختلال حافظه در آلزایمر شده است. بر این اساس، مطالعه‌ی علمی حاضر برای بررسی اثر سینامالدئید بر پارامترهای رفتاری و هم‌چنین مسیرهای سیگنالینگ انسولین و کاسپاز-۳ در موش‌های مدل آلزایمری طراحی شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، سینامالدئید (۱۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، IP)، انسولین (۳ mU, ICV)، یا فسفات بافر سالین (PBS) به‌مدت ۱۴ روز متوالی به موش‌های مدل آلزایمری با استرپتوزتوسین (۳ میلی‌گرم/کیلوگرم، ICV) تزریق شد. حیوانات به‌طور تصادفی به پنج گروه زیر تقسیم شدند (n=۴۵)؛ ۱) گروه شاهد (PBS) ۲) گروه STZ (مدل آلزایمری)، ۳) ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم STZ+Cin، ۴) ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم STZ+Cin و ۵) انسولین (دوز ۳ mU). دو هفته پس از درمان، آزمایش‌های رفتاری (ماز آبی موریس، تست تشخیص شیء جدید، و تست EPM) و ارزیابی مولکولی (وسترن‌بلات: IRS-1، Akt، GSK-3β و کاسپاز-۳) انجام شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که دوز موثر سینامالدئید (۱۰۰) توانست پارامترهای رفتاری (حافظه فضایی، حافظه شناختی، و رفتار شبه اضطرابی) را در حیوانات مدل آلزایمر بهبود ببخشد. به‌علاوه، مطالعات مولکولی نشان داد که سینامالدئید توانست نسبت $Phospho.IRS\text{-}1_{Ser307}/Total.IRS\text{-}1$ را کاهش دهد و هم‌چنین نسبت $Phospho.Akt_{Ser473}/Total.Akt$ و $Phospho.GSK\text{-}3\beta_{Ser9}/Total.GSK\text{-}3\beta$ را در هیپوکامپ افزایش دهد. علاوه بر این، سینامالدئید توانست شکست کاسپاز-۳ در هیپوکامپ را به‌طور معنی‌داری در موش‌های مدل آلزایمری کاهش دهد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان داد که سینامالدئید می‌تواند عملکرد رفتاری را از طریق تنظیم مسیرهای سیگنالینگ IRS-1/AKT/GSK-3β (مسیر سیگنالینگ انسولین) و کاسپاز-۳ (فاکتور آپوپتوتیک) در هیپوکامپ موش‌های مدل آلزایمری بهبود ببخشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، سینامالدئید، IRS-1، Akt، GSK-3β، هیپوکامپ

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-12]

Molecular mechanism action of Cinnamaldehyde in Alzheimer's disease treatment: role of hippocampal IRS-1, Akt, and GSK-3β signaling pathways

Dr. Saeid Bagheri-Mohammadi[1] (Ph.D), Dr. Maryam Moosavi[2] (Ph.D), Dr. Rasoul Ghasemi[1*] (Ph.D)
1- Department of physiology and neurophysiology research center, School of Medicine, student research committee, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Nanomedicine and Nanobiology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Rasoul Ghasemi: rghasemi60@sbmu.ac.ir

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the commonest cause of dementia characterized by insulin signaling disturbance, neurodegeneration, and memory deficit. Unfortunately, available therapeutic approaches are not satisfactory for alleviating AD symptoms. Experimentally, Cinnamaldehyde (Cin), as the major component of cinnamon, was shown to enhance memory impairment in AD. Accordingly, current scientific research was designed to assess the effect of Cin on behavioral parameters and also insulin and caspase-3 signaling pathways in the sporadic AD rats model.

Methods and Materials: In this investigation, Cin (10, 100 mg/kg, intraperitoneally), insulin [3 mU/intracerebroventricular (ICV)], or PBS (intraperitoneally, ICV) was injected for 14 consecutive days in a rat model of AD (streptozotocin or STZ, 3 mg/kg, ICV). The animals were divided randomly into the following five groups (n=45): I: control normal saline-injected group (PBS); II: STZ+PBS group (AD model); III: STZ+Cin (100 mg/kg); IV: STZ+Cin (10 mg/kg); and V: STZ+insulin (3 mU/ICV). During two weeks after treatment, behavioral (Morris water maze, novel object recognition test, and elevated plus maze test) tests and molecular (western blot: hippocampal IRS-1, Akt, GSK-3β, and caspase-3) assessment were done.

Results: The results demonstrated that an effective dose of Cin (100 mg/kg) improves behavioral parameters (visuospatial and recognition memory, and anxiety-like behavior) in AD animal model. Besides, molecular analysis revealed that Cin decreased Phospho.IRS-1_{Ser307}/Total.IRS-1 ratio, and also increased Phospho.Akt_{Ser473}/Total.Akt and Phospho.GSK-$3\beta_{Ser9}$/Total.GSK-3β ratios in the hippocampus. Furthermore, Cin decreased hippocampal caspase-3 cleavage significantly in the sporadic AD rats model.

Conclusion: Our finding indicated that administration of Cin can enhance behavioral performance through the regulation of hippocampal IRS-1/AKT/GSK-3β (insulin signaling pathway) and caspase-3 (apoptotic factor) signaling pathways in a sporadic AD rat model.

Keywords: Alzheimer's disease, Cinnamaldehyde, IRS-1, Akt, GSK-3β, Hippocampus

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-12]