

مقاله پژوهشی

تأثیر آمپاکین فارامپاتور (CX691) بر حافظه کاری در یک مدل بیماری آلزایمر القا شده با آمیلوئید بتا ۴۲-۱ در موش صحرایی

نازنین مظفری^۱، امیر مقدم احمدی^۲، علی شمس‌زاده^۳، ایمان فاطمی^۳، محمد الله توکلی^۳، آیت کائیدی^{۳*}

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان
۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان
۳- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان

پذیرش: ۲۲ خرداد ۹۶

دریافت: ۵ اردیبهشت ۹۶

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر یک اختلال تحلیل برنده نورونی است که موجب اختلال حافظه، تغییرات شخصیتی و رفتارهای غیر معمول می‌گردد. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر آمپاکین فارامپاتور (Farampator) بر نقص حافظه کاری در موش‌های صحرایی آلزایمری بود.

روش‌ها: در این مطالعه از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم) استفاده شد که به ۵ گروه آزمایشی تقسیم شدند: (۱) گروه شم/کنترل (تزریق درون هیپوکمپ بافر فسفات ۱ μl PBS)، (۲) گروه موشهای دارای آلزایمر (تزریق درون هیپوکمپ آمیلوئید بتا/۱ μl PBS/۴)، (۳) و (۴) گروه موشهای دارای آلزایمر + تیمار با فارامپاتور (۳۰۰ و ۳۰ μg/kg / خوراکی / دوبار در روز) و (۵) گروه موشهای دارای آلزایمر + تیمار با حلال فارامپاتور (سالین / خوراکی / دوبار در روز). جهت بررسی حافظه کاری از آزمون اندازه‌گیری رفتار تناوبی در ماز Y-شکل استفاده شد.

یافته‌ها: تزریق درون هیپوکمپ آمیلوئید بتا ۴۲-۱ باعث بروز نقص حافظه کاری در گروه موشهای دارای آلزایمر در مقایسه با گروه شم/کنترل گردید ($p < 0.01$). تجویز خوراکی آمپاکین فارامپاتور با دوز ۳۰۰ μg/kg بطور معناداری باعث بهبود عملکرد حافظه کاری در موشهای دارای آلزایمر شد ($p < 0.05$). تجویز خوراکی ۳۰ μg/kg فارامپاتور تأثیر معناداری در بهبود عملکرد حافظه کاری در موشهای دارای آلزایمر نداشت.

نتیجه‌گیری: آمپاکین فارامپاتور می‌تواند باعث بهبود نقص حافظه کاری در مدل آزمایشگاهی آلزایمر در موش‌هایی صحرایی شود.

واژه‌های کلیدی: آمپاکین فارامپاتور، آمیلوئید بتا ۴۲-۱، بیماری آلزایمر، حافظه کاری، موش صحرایی

مقدمه

می‌گردد که تاکنون هیچ‌گونه درمان شناخته شده‌ی قطعی برای آن وجود ندارد. پاتولوژی بیماری آلزایمر در سطح میکروسکوپی همراه با تجمع داخل سلولی پلاک‌های پیری، تجمع داخل سلولی نوروفیبریل‌ها و از دست رفتن گسترده سیناپس‌ها می‌باشد. شواهد نشان می‌دهند که پلاک‌های حاوی آمیلوئید بتا (Aβ) از مشخصات اصلی پاتولوژی بیماری آلزایمر هستند. بیشترین پپتیدهای آمیلوئید موجود در پلاک‌های پیری را پروتئین‌های آمیلوئید بتا ۴۰-۱ و ۴۲-۱ تشکیل

بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease) یک اختلال نورودژنراتیو پیشرونده غیرقابل برگشت و تدریجی است که موجب اختلال حافظه، کاهش توانایی فکری و تغییرات رفتاری

a.kaeidi@rums.ac.ir

http://ijpp.phypha.ir

ijpp@phypha.ir

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

پست الکترونیکی:

می‌دهند [۱]. از دیگر ویژگی‌های مهم آلزایمر که با استفاده از مدل‌های حیوانی و انسانی نشان داده شده است، از دست رفتن سیناپس‌ها و کاهش گیرنده‌های AMPA (واسطه انتقال سیناپسی) است، که از اولین نشانه‌های بروز بیماری آلزایمر و زوال شناختی می‌باشد [۲]. علاوه بر این، تجمع آمیلوئید بتا در مغز باعث تحلیل سیناپسی، اختلال در بروز فرایند تقویت طولانی مدت سیناپسی (Long Term Potentiation; LTP)، افزایش فرایند سرکوب طولانی مدت سیناپسی (Long Term; LTD Depression) و همچنین کاهش بیان گیرنده‌های AMPA می‌شود [۳].

یافته‌های به دست آمده از مدل‌های حیوانی بیماری‌های عصبی مانند هانتینگتون، آلزایمر و پارکینسون نشان داده‌اند که نقص در انتقال سیناپس‌ها، موجب اختلال در یادگیری، حافظه و همچنین عملکرد حرکتی می‌شود [۴]. گیرنده‌های AMPA، فراوانترین گیرنده‌های گلوتاماتی هستند که واسطه اکثریت قریب به اتفاق انتقالات عصبی تحریکی سریع در سیستم عصبی مرکزی می‌باشند. نشان داده شده است که تسهیل انتقال عصبی با واسطه گلوتامات و با نقش مرکزی گیرنده AMPA، منجر به تقویت طولانی مدت سیناپسی (LTP) می‌شود [۵].

مطالعات پیشین نشان داده‌اند که تعدیل کننده‌های آلوستریک مثبت گیرنده AMPA (آمپاکین‌ها) ممکن است در بهبود اختلالات تحلیل برنده نورونی مانند آلزایمر و اسکیزوفرنی موثر واقع شوند [۶]. در حال حاضر چندین کلاس از قوی‌ترین تعدیل کننده‌های مثبت گیرنده AMPA بر اساس ساختارشان وجود دارد: پیریدین‌ها (Piperidines) (به عنوان مثال BCP-1، CX691، CX516)، بنزوتیودیازین دی اکسیدازها (Benzothiodiazinedioxides) (به عنوان مثال S18986، IDRA-21) و بی آریل سولفونامیدها (Biarylsulphonamides) (به عنوان مثال LY404187، LY503430). هر گروه از ترکیبات فوق دارای مکانیزم تاثیر خاص بر زیر واحدهای گیرنده AMPA می‌باشند [۷]. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند با وجود مکانیسم‌های متفاوت، همه تعدیل کننده‌های مثبت گیرنده AMPA می‌توانند با افزایش میزان عملکرد گیرنده AMPA و همچنین افزایش انتقال سیناپسی گلوتامات باعث بهبود در عملکرد شناختی شوند [۸-۱۰].

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این پژوهش از ۴۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات به صورت تصادفی در ۵ گروه ۸ تایی دسته بندی شدند. حیوانات در قفس‌های جداگانه و در حیوانخانه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان با درجه حرارت ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد و دوره تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند. در طول دوره مطالعه آب و غذا آزادانه در اختیار آنها قرار داده شد. کار با حیوانات بر اساس مصوبه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام گرفت.

ایجاد مدل آلزایمر

آمیلوئید بتا ۴۲-۱ (خریداری شده از کمپانی سیگما) در بافر فسفات سالیین (Phosphate buffered saline; PBS) حل شده و در ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان استفاده ذخیره می‌شد. قبل از استفاده، آمیلوئید ۱-۴۲ به مدت ۵ روز در دمای

- گروه حیوانات آلزایمری تحت تیمار با سالیین (به عنوان حلال فارامپاتور): تزریق دو طرفه $4 \mu\text{g}$ آمیلوئید بتا در $1 \mu\text{l}$ فسفات بافر سالیین در ناحیه هیپوکامپ + مصرف خوراکی حلال فارامپاتور (شامل هشت سر موش صحرائی نر).

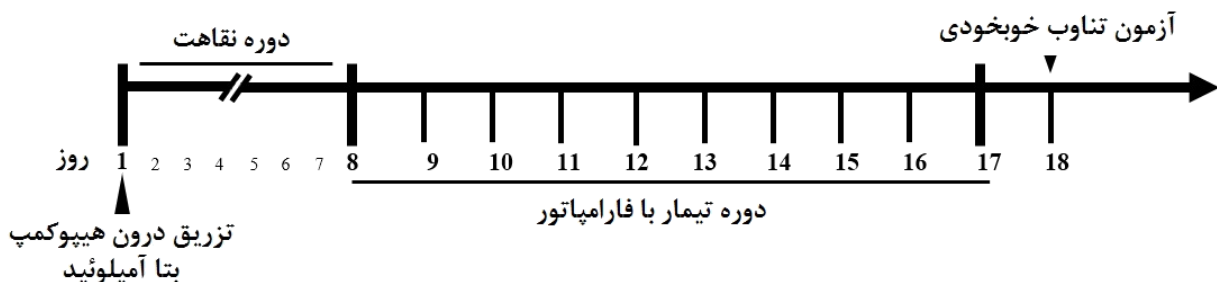
بررسی حافظه فضایی با استفاده از ماز Y- شکل

بعد از طی یک هفته ریکاوری پس از جراحی و تزریق داخل هیپوکامپ و به دنبال آن ۱۰ روز تیمار گروه‌های مختلف آزمایشی، برای بررسی حافظه کاری از تست رفتاری اندازه‌گیری رفتار تناوب در ماز Y- شکل (Y-maze spontaneous alternation test) استفاده شد (شکل ۱). در این آزمون میزان عملکرد حیوانات از نظر حافظه کاری از طریق مشاهده و اندازه‌گیری رفتار تناوب خودبخودی حیوان در یک جلسه کاری مورد بررسی قرار گرفت. ماز مربوط به این آزمون دارای سه بازو از جنس پلکسی گلاس بود به نحوی که هر یک از بازوها دارای ابعاد $30 \times 30 \times 15$ سانتی متر بوده و بازوها از طریق یک محوطه مرکزی به هم متصل می‌گردیدند. برای انجام آزمون هر موش صحرائی در قسمت انتهایی یک بازو قرار داده می‌شد و امکان دسترسی آزاد آن به تمام نواحی ماز در یک دوره زمانی ۸ دقیقه ای فراهم می‌گردید. تعداد دفعات ورود حیوان به داخل هر بازو با مشاهده نمودن ثبت می‌شد. ورود حیوان به داخل یک بازو زمانی بود که پاهای عقبی حیوان بطور کامل در داخل بازو قرار می‌گرفت. رفتار تناوب به عنوان ورودهای موفق و پشت سر هم به داخل تمام بازوها در مجموعه‌های سه تایی در نظر گرفته شد. بدین ترتیب درصد تناوب از نسبت تناوب مشاهده شده به حداکثر تناوب (۲- تعداد کل بازوهای وارد شده) $\times 100$ محاسبه می‌شد [۱۴].

۳۷ درجه سانتی‌گراد قبل از مصرف انکوبه می‌شد. حیوانات با تزریق داخل صفاقی محلول کتامین (60 mg/kg) و زایلازین (4 mg/kg) بیهوش شده و بعد از کوتاه کردن موهای ناحیه سر، در دستگاه استریوتاکس ثابت می‌شدند. بعد از شکاف پوست ناحیه بالای سر، بتا آمیلوئید با مقدار $4 \mu\text{g}/1 \mu\text{l}$ PBS با سرعت حدود ۱ میکرو لیتر در دقیقه توسط سرنگ همیلتون متصل به لوله پلی اتیلینی و سوزن تزریق، به صورت دو طرفه در ناحیه هیپوکامپ قدامی بر اساس مختصات $AP=-4.30 \text{ mm}$ ، $ML=5 \text{ mm}$ و $DV=-7 \text{ mm}$ و بر اساس اطلس پاکسنوس تزریق شد. سوزن به مدت ۵ دقیقه برای جلوگیری از پس زدن دارو در محل نگه داشته می‌شد. در نهایت بعد از ۷ روز ریکاوری، دارو درمانی در گروه‌های مختلف به مدت ده روز بصورت خوراکی انجام شد [۱۳].

برای تیمار حیوانات آلزایمری از دو دوز $300 \mu\text{g/kg}$ و $30 \mu\text{g/kg}$ آمپاکین فارامپاتور (خریداری شده از کمپانی سانتا کروز) یا حلال آن (سالیین) دو بار در روز (صبح $08:00$ و عصر $06:00$) و به مدت ۱۰ روز بصورت خوراکی (گاواژ) استفاده شد. گروه‌های مورد مطالعه بصورت زیر دسته بندی شدند:

- گروه شم/کنترل: تزریق دو طرفه $1 \mu\text{l}$ فسفات بافر سالیین در ناحیه هیپوکامپ (شامل هشت سر موش صحرائی نر)
- گروه حیوانات آلزایمری: تزریق دو طرفه $4 \mu\text{g}$ آمیلوئید بتا در $1 \mu\text{l}$ فسفات بافر سالیین در ناحیه هیپوکامپ (شامل هشت سر موش صحرائی نر)
- گروه حیوانات آلزایمری تحت تیمار با فارامپاتور: تزریق دو طرفه $4 \mu\text{g}$ آمیلوئید بتا در $1 \mu\text{l}$ فسفات بافر سالیین در ناحیه هیپوکامپ + مصرف خوراکی فارامپاتور با دوزهای $300 \mu\text{g/kg}$ و $30 \mu\text{g/kg}$ (شامل هشت سر موش صحرائی نر).



شکل ۱- نحوه انجام و دوره زمانی آزمایشات.

جدول ۱- مقایسه میانگین وزن بدن در گروه‌های مختلف قبل و بعد از شروع آزمایش

گروه‌های آزمایشی	وزن قبل از دوره آزمایش (g)	وزن بعد از دوره آزمایش (g)
گروه شم/کنترل	۲۷۲/۶ ± ۹/۳	۲۸۰/۳ ± ۱۲/۳
گروه حیوانات آلزایمری	۲۶۶/۵ ± ۱۱/۸۳	۲۷۸/۷ ± ۱۰/۶
گروه حیوانات آلزایمری تحت تیمار با فارامپاتور ۳۰۰ µg/kg	۲۶۱/۴ ± ۱۳/۶	۲۷۴/۳ ± ۱۴/۸
گروه حیوانات آلزایمری تحت تیمار با فارامپاتور ۳۰ µg/kg	۲۷۵/۶ ± ۸/۱	۲۸۱/۱ ± ۱۰/۸
گروه حیوانات آلزایمری تحت تیمار با سالین	۲۸۰/۳ ± ۱۲/۳	۲۸۵/۹ ± ۱۵/۰۲

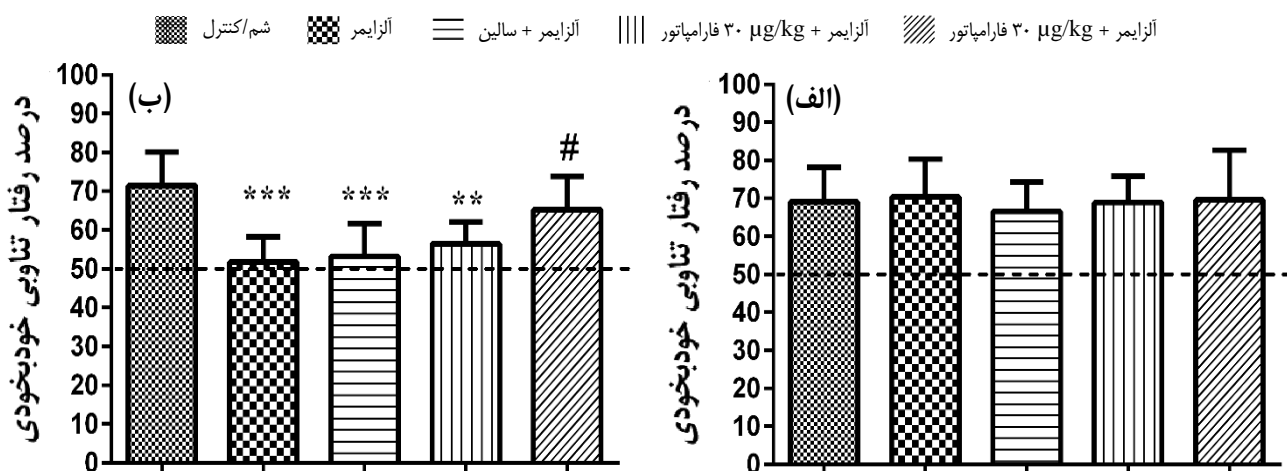
روش آماری تجزیه و تحلیل داده‌ها

شاخص‌های بدست آمده از آزمون ماز Y-شکل به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شد. برای مقایسه مقادیر بدست آمده از گروه‌های مختلف از تست آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن از پس آزمون Tukey استفاده شد. $p < 0.05$ حداقل سطح معناداری بین گروه‌های مختلف در هر شاخص مورد بررسی، در نظر گرفته شد.

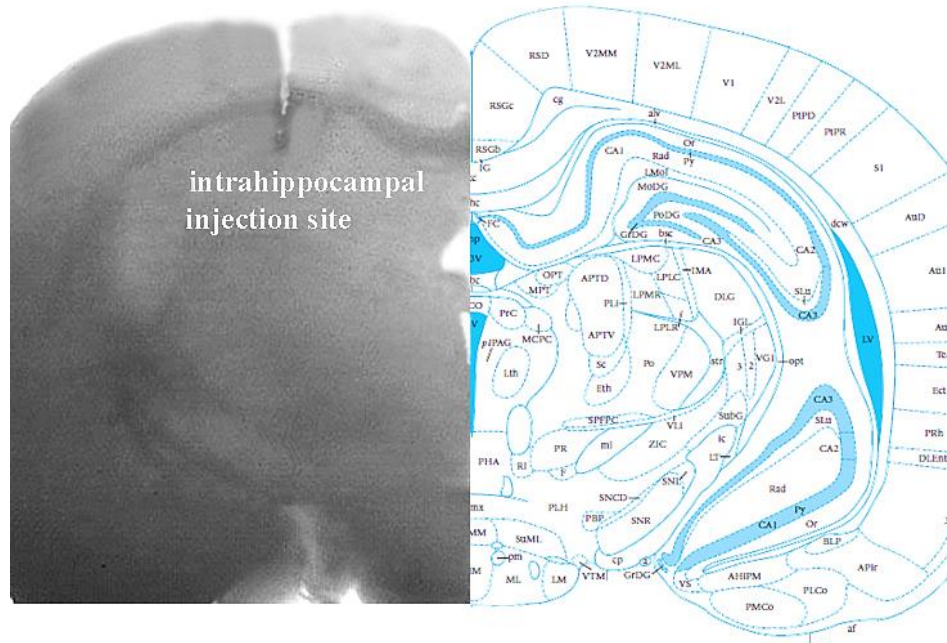
یافته‌ها

همانگونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، هیچگونه تفاوتی معنی‌دار میان گروه‌های آزمایشی در شروع دوره آزمایش و بعد از آن مشاهده نشد. داده‌های آزمون ماز Y می‌تواند نشان دهنده شاخصی از حافظه فضایی کاری در کوتاه مدت (از نوع بازشناختی) در جوندگانی نظیر موش کوچک آزمایشگاهی و همچنین موش

صحرائی باشد [۱۴]. قبل از شروع دوره آزمایشات اصلی تفاوت معناداری از نظر رفتار تناوبی خودبخودی، بین حیوانات تقسیم شده در گروه‌های مختلف وجود نداشت (نمودار الف). در ادامه نشان داده شد که تزریق آمیلوئید بتا به داخل هیپوکمپ باعث شد تا درصد تناوب در گروه‌های مورد تیمار با این ماده به شکل معناداری نسبت به گروه‌های تیمار نشده کاهش پیدا کند ($p < 0.001$). علاوه بر این داده‌های ما نشان داد که تیمار حیوانات آلزایمری شده با آمپاکین فارامپاتور با دوز ۳۰۰ میکروگرم/کیلوگرم به مدت ۱۰ روز باعث بهبود رفتار تناوبی در این گروه آزمایشی نسبت به دوران قبل از تیمار شد ($p < 0.05$). بصورتی که تفاوت معناداری میان این گروه با گروه شم/کنترل مشاهده نشد. لازم به ذکر است که تیمار حیوانات آلزایمری شده با دوز ۳۰ µg/kg به مدت ۱۰ روز تأثیری در رفتار تناوب این حیوانات نسبت به قبل از دوره آزمایش نداشت و در پایان همچنان میان این گروه با گروه



نمودار ۱- تأثیر آمیلوئید بتا و آمپاکین فارامپاتور بر میزان درصد رفتار تناوبی در ماز Y شکل. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر بود. از آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن از پس آزمون Tukey برای مقایسه مقادیر بدست آمده از گروه‌های مختلف آزمایشی استفاده شد. قبل از القای آلزایمر، تفاوتی میان رفتار تناوبی در حیوانات قرار گرفته شده در گروه‌های مختلف وجود ندارد (الف). بعد از القای آلزایمر و همچنین تیمار با فارامپاتور درصد رفتار تناوبی در گروه تیمار شده با دوز ۳۰۰ µg/kg نسبت به گروه آلزایمری، بطور معناداری بهبود یافته بود (ب). $p < 0.001$ و $p < 0.001$ *** اختلاف معناداری در مقایسه با گروه شم/کنترل؛ $p < 0.05$ #: در مقایسه با گروه آلزایمر.



شکل ۲- بررسی و تایید محل دقیق تزریق آمیلوئید بتا به درون بافت هیپوکامپ موشهای صحرایی مورد مطالعه

خودبخودی شامل تمایل موش‌های صحرایی، موش‌های کوچک آزمایشگاهی و دیگر چونندگان برای چرخش غیر اجباری در مازهای بازوهای Y- یا T- شکل است. این روش برای نخستین بار حدود ۹۰ سال پیش ابداع شد و به عنوان روشی برای بررسی مجموعه‌ای از مکانیسم‌های شناختی از جمله حافظه کاری مورد بهره‌برداری قرار گرفت. در این آزمون حیوانات باید بیاد بیاورند که قبلاً وارد کدام بازو شده‌اند تا بتوانند در مرحله بعد بازوی جدید شوند. این تست در سال‌های اخیر به عنوان یک ابزار فراگیر برای بررسی حافظه در توسط محققان مورد استفاده قرار گرفته است. عدم مراحل طولانی تست و اجتناب از برهمکنش‌های احتمالی بین اثرات دارو و محرومیت از آن با دیگر استرس‌های ناراحت‌کننده، از مزایای این روش است [۱۴].

تجمع $A\beta$ در مغز بیماران دچار آلزایمر منجر به کاهش عملکرد سیناپس‌ها و مدارهای نورونی می‌گردد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تجمع $A\beta$ در مغز، انتقال سیناپسی تحریکی را با کاهش تعداد گیرنده‌های AMPA و NMDA با اختلال مواجه می‌کند [۱۵].

آزمایش بر روی مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که آمپاکین‌ها به عنوان تعدیل‌کننده آلوستریک مثبت گیرنده‌های AMPA، موجب تسهیل تقویت طولانی مدت (LTP) در

شم/کنترل تفاوت معناداری وجود داشت (نمودار ۱ ب). پس از پایان دوره آزمایش، محل تزریق آمیلوئید بتا به درون بافت هیپوکامپ حیوانات، بر اساس مختصات اطلس واتسون-پاکسینوس مورد بررسی و تایید قرار گرفت (شکل ۲).

بحث

در این مطالعه ما برای اولین بار اثرات احتمالی مثبت آمپاکین فارماپاتور بر عملکرد حافظه کاری را در یک مدل حیوانی آلزایمری شده با تزریق آمیلوئید بتا درون هیپوکامپ مورد بررسی قرار دادیم.

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که تزریق داخل هیپوکامپ آمیلوئید بتا ۴۲-۱، باعث اختلال عملکرد حافظه کاری در ماز Y شد. همچنین داده‌های این مطالعه نشان دادند که تیمار با آمپاکین فارماپاتور باعث تغییر معناداری در یادگیری و حافظه کاری در موش‌های صحرایی مدل الزایمر شد. به عبارت دیگر مشاهدات ما نشان داد که درمان با مدولاتور مثبت گیرنده AMPA، می‌تواند باعث بهبود اختلال ناشی از آمیلوئید بتا در عملکرد ماز Y شود. همانطور که قبلاً نیز اشاره شد، بررسی رفتار تناوب در ماز Y- شکل، یک روش مناسب جهت ارزیابی حافظه کاری در چوندگانی مانند موش صحرایی می‌باشد. در این رابطه به اختصار می‌توان گفت که رفتار تناوبی

اسکوپولامین (در تست حافظه اجتنابی) را پس از مصرف حاد (۰/۱ میلی گرم/کیلوگرم خوراکی) بهبود ببخشد. در این مطالعه همچنین نشان داده شد که فارامپاتور مدت زمان تشخیص شیء جدید را نیز پس از مصرف حاد (۰/۱ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم خوراکی) و همچنین مزمن (۰/۰۱، ۰/۰۳، ۰/۱ میلی گرم/کیلوگرم خوراکی) کاهش می‌دهد. در ادامه، داده‌های مطالعه مذکور نشان دادند که مصرف نیمه مزمن فارامپاتور (۰/۱ میلی گرم/کیلوگرم خوراکی) بیان mRNA مربوط به BDNF را در ناحیه منطقه CA1 از هیپوکامپ افزایش می‌دهد [۵].

نتیجه‌گیری

آمپاکین فارامپاتور، به عنوان یک مدولاتور مثبت گیرنده AMPA، باعث بهبود نقص حافظه کاری در مدل حیوانی بیماری آلزایمر شد. احتمالاً این فعالیت افزایش دهنده شناختی، با تنظیم عملکرد گیرنده‌های AMPA و تقویت شکل‌پذیری سیناپسی و همچنین اثرات محافظت نورونی آن صورت گرفته است. در مجموع، یافته‌های مطالعه ما از نقش افزایش دهنده شناختی گزارش شده برای تعدیل کننده‌های مثبت گیرنده AMPA (آمپاکین‌ها) - که به نفع درمان اختلالات حافظه و نقص‌های شناختی مانند بیماری آلزایمر است - حمایت می‌کند.

ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان و از محل طرح شماره ۲۰/۵۱۴ به عنوان بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد خانم نازنین مظفری انجام شده است. نویسندگان مراتب قدردانی خود را اعلام می‌نمایند.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهام نویسندگان

آ.ک.، ع.ش.، ا.ا.، م.ا.، اف.ا. ایده، طراحی و نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ ن.م. انجام مطالعه؛ آ.ک.، ن.م. اف.ا. نگارش مقاله؛ آ.ک.، ن.م. آنالیز آماری.

سیناپس‌های هیپوکامپ می‌شوند که این فرآیند خود به عنوان ساز و کار مرتبط با شکل‌گیری حافظه و ذخیره‌سازی اطلاعات می‌باشد [۱۶].

در مطالعه‌ای که توسط Hamlyn و همکاران در سال ۲۰۰۹ صورت گرفت، اثرات درمان نیمه مزمن با Org 26576 (که دارویی از خانواده آمپاکین‌ها است) در عملکرد حافظه مرجع فضایی موش‌های صحرایی نر طی ۵ روز با استفاده از تست آبی موریس مورد بررسی قرار گرفت. در نتایج این مطالعه نشان داده شد که آمپاکین Org 26576، به طور قابل توجهی موجب افزایش یادگیری در ابتدای دوره تیمار می‌شوند. همچنین در پایان دوره یادگیری نیز دوزهای مختلف Org 26576 به صورت قابل توجهی موجب بهبود ذخیره سازی و بازیابی حافظه فضایی شده بود [۸]. علاوه بر این Lauterborn و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که آمپاکین CX929 در کاهش اختلال حافظه وابسته به سن در موش صحرایی موثر است [۱۷].

از سوی دیگر، نشان داده شده است که فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-derived neurotrophic factor; BDNF) هم در شکل‌پذیری سیناپسی (که برای شکل‌گیری و تثبیت حافظه مهم است) دخالت دارد [۱۸] و هم در مدل‌های حیوانی بیماری‌های عصبی و آسیب مغزی دارای اثرات حفاظت نورونی می‌باشد [۹]. نتایج بدست آمده از چندین مطالعه نشان داده است که تجمع آمیلوئید بتا می‌تواند منجر به کاهش سطح BDNF در هیپوکامپ و سایر نواحی مغز گردد. Christensen و همکارانش با استفاده از مدل بیماری آلزایمر که با تزریق داخل بطنی آمیلوئید بتا ۱-۴۲ در موش‌های صحرایی ایجاد شده بود، نشان دادند علائم اختلال حافظه در حیوانات به همراه کاهش سطح BDNF مغز و سرم می‌باشد [۱۹]. علاوه بر این نتایج مطالعه دیگری نشان داد که تزریق داخل بطنی آمیلوئید بتا ۱-۴۲ منجر به کاهش سطح پروتئین BDNF بافت هیپوکامپ و کاهش یادگیری موش صحرایی در ماز آبی موریس می‌شود [۲۰]. در این رابطه Woolley و همکارانش در سال ۲۰۰۹ تاثیر آمپاکین فارامپاتور را بر بیان ژن BDNF بافت هیپوکامپ پستی و قشر جلویی مغز میانی، و همچنین یادگیری و حافظه را در نقص حافظه ناشی از مصرف اسکوپولامین در موش صحرایی بررسی کردند. یافته‌های آن‌ها نشان داد که آمپاکین فارامپاتور می‌تواند اختلال حافظه ای ناشی از

فهرست منابع

- [1] Andin J, Enz A, Gentsch C, Marcusson J, Rivastigmine as a modulator of the neuronal glutamate transporter rEAAC1 mRNA expression. *Dement Geriatr Cogn Disord* 19 (2005) 18–23.
- [2] DeKosky ST, Scheff SW, Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 27 (1990) 457–464.
- [3] Knobloch M, Mansuy IM, Dendritic spine loss and synaptic alterations in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 37 (2008) 73–82.
- [4] Mota SI, Ferreira IL, Rego AC, Dysfunctional synapse in Alzheimer's disease—A focus on NMDA receptors. *Neuropharmacology* 76 (2014) 16–26.
- [5] Woolley ML, Waters KA, Gartlon JE, Lacroix LP, Jennings C, Shaughnessy F, Ong A, Pemberton DJ, Harries MH, Southam E, Jones DN, Dawson LA, Evaluation of the pro-cognitive effects of the AMPA receptor positive modulator, 5-(1-piperidinylcarbonyl)-2, 1, 3-benzoxadiazole (CX691), in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 202 (2009) 343–354.
- [6] Laezza F, Dingledine R, Induction and expression rules of synaptic plasticity in hippocampal interneurons. *Neuropharmacology* 50 (2011) 720–729.
- [7] Wezenberg E, Verkes RJ, Ruigt GS, Hulstijn W, Sabbe BG, Acute effects of the ampakine farampator on memory and information processing in healthy elderly volunteers. *Neuropsychopharmacology* 32 (2007) 1272–1283.
- [8] Hamlyn E, Brand L, Shahid M, Harvey BH, The ampakine, Org 26576, bolsters early spatial reference learning and retrieval in the Morris water maze: a subchronic, dose-ranging study in rats. *Behav Pharmacol* 20 (2009) 662–667.
- [9] Lauterborn JC, Pineda E, Chen LY, Ramirez EA, Lynch G, Gall CM, Ampakines cause sustained increases in brain-derived neurotrophic factor signaling at excitatory synapses without changes in AMPA receptor subunit expression. *Neuroscience* 159 (2009) 283–295.
- [10] Zheng Y, Balabhadrapatruni S, Masumura C, L Darlington C, F Smith P, Effects of the putative cognitive-enhancing ampakine, CX717, on attention and object recognition memory. *Curr Alzheimer Res* 8 (2011) 876–882.
- [11] O'Neill MJ, Bleakman D, Zimmerman DM, Nisenbaum ES, AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders. *Curr Drug Targets-CNS Neurol Disord* 3 (2004) 181–194.
- [12] Granger R, Deadwyler S, Davis M, Moskovitz B, Kessler M, Rogers G, Lynch G, Facilitation of glutamate receptors reverses an age-associated memory impairment in rats. *Synapse* 22 (1996) 332–337.
- [13] Zhang J, Ke K-F, Liu Z, Qiu Y-H, Peng Y-P, Th17 cell-mediated neuroinflammation is involved in neurodegeneration of A β 1-42-induced Alzheimer's disease model rats. *PLoS One* 8 (2013) 757-786.
- [14] Hughes RN, The value of spontaneous alternation behavior (SAB) as a test of retention in pharmacological investigations of memory. *Neurosci Biobehav Rev* 28 (2004) 497-505.
- [15] Guntupalli S, Widagdo J, Anggono V, Amyloid- β -induced dysregulation of AMPA receptor trafficking. *Neural Plast* (2016) 3204519.
- [16] Chang PK-Y, Verbich D, McKinney RA, AMPA receptors as drug targets in neurological disease—advantages, caveats, and future outlook. *Eur J Neurosci* 35 (2012) 1908–1916.
- [17] Lauterborn JC, Palmer LC, Jia Y, Pham DT, Hou B, Wang W, Trieu BH, Cox CD, Kantorovich S, Gall CM, Lynch G, Chronic ampakine treatments stimulate dendritic growth and promote learning in middle-aged rats. *J Neurosci* 36 (2016) 1636–1646.
- [18] Simmons DA, Rex CS, Palmer L, Pandeyarajan V, Fedulov V, Gall CM, Lynch G, Up-regulating BDNF with an ampakine rescues synaptic plasticity and memory in Huntington's disease knockin mice. *Proc Natl Acad Sci* 106 (2009) 4906–4911.
- [19] Christensen R, Marcussen AB, Wörtwein G, Knudsen GM, Aznar S, A β (1–42) injection causes memory impairment, lowered cortical and serum BDNF levels, and decreased hippocampal 5-HT 2A levels. *Exp Neurol* 210 (2008) 164–171.
- [20] Zhang L, Fang Y, Lian Y, Chen Y, Wu T, Zheng Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates learning deficits in a rat model of Alzheimer's disease induced by a β 1-42. *PLoS One* 10 (2015) e0122415.

Research paper

The effect of ampakine Farampator (CX691) on working memory in a rat model of Alzheimer's disease induced by Amyloid beta 1-42

Nazanin Mozafari¹, Amir Moghadam-Ahmadi², Ali Shamsizadeh^{1,3}, Iman Fatemi^{1,3}, Mohammad Allahtavakoli^{1,3}, Ayat Kaeidi^{1,3*}

1. *Physiology-Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of medical sciences, Rafsanjan, Iran*

2. *School of Medicine and Non-Communicable Diseases Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran*

3. *Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran*

Received: 25 April 2017

Accepted: 12 June 2017

Abstract

Background and aim: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder that can cause memory loss, personality changes and unusual behavior. The purpose of this study was to investigate the effect of ampakine Farampator on impairment of working memory in rat model of Alzheimer's disease.

Methods: Forty male Wistar rat (250-300g) were randomly divided into five experimental groups including: Group 1: Sham/control (intra-hippocampal microinjection of phosphate buffer solution (PBS)/1μl); Group 2: Rat model of Alzheimer's disease (intra-hippocampal microinjection of 4μg/1μl amyloid beta 1-42), Groups 3 & 4: Rat model of Alzheimer's disease + Farampator (30 and 300 μg/kg/by oral gavage/ twice per day); Group 5: Rat model of Alzheimer's disease + Farampator vehicle (saline/ by oral gavage / twice per day). Y-maze spontaneous alternation test was used to evaluate the working memory.

Results: Intra-hippocampal injection of amyloid beta 1-42 caused significant defects in working memory in rat model of Alzheimer's disease ($p < 0.01$). Farampator 300 μg/kg significantly improved working memory task in rat model of Alzheimer's disease ($p < 0.05$). Farampator 30 μg/kg had no significant effect on working memory impairment in rat model of Alzheimer's disease.

Conclusion: Ampakine farampator can improve the working memory defect in rat model of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, Ampakine farampator, Amyloid beta 1-42, Rat, Working memory

Please cite this article as follows:

Mozafari N, Moghadam-Ahmadi A, Shamsizadeh A, Fatemi I, Allahtavakoli M, Kaeidi A, The effect of ampakine Farampator (CX691) on working memory in a rat model of Alzheimer's disease induced by Amyloid beta 1-42. *Iran J Physiol Pharmacol* 2 (2018) 100-107.

*Corresponding author e-mail: a.kayedi@gmail.com; a.kaeidi@rums.ac.ir
Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>
E-mail: ijpp@phypha.ir