

## مقاله پژوهشی

## بررسی اثرات کندر بر بیان ژن BDNF در بافت جسم مخطط در مدل حیوانی شبه پارکینسون القا شده با پاراکوات

محمدامین شرح‌پور<sup>۱</sup>، صدیقه خانجانی جلودار<sup>۱\*</sup>، اکبر حاجی‌زاده مقدم<sup>۱</sup>، حکیمه گاوزن<sup>۲</sup>، محمدامین مشایخ پور<sup>۱</sup>، سکینه شالیکار<sup>۳</sup>

۱. گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۲. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، ایران

۳. گروه زیست جانوری، دانشگاه پیام نور، بابلسر، ایران

پذیرش: ۳۰ اردیبهشت ۱۴۰۵

دریافت: ۸ اردیبهشت ۱۴۰۵

## چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری پارکینسون یکی از شایع‌ترین اختلالات نورودژنراتیو است که در اثر آسیب نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه جسم سیاه ایجاد می‌شود. کندر یک رزین معطر مشتق شده از گونه‌های خانواده *Burseraceae* است که به دلیل دارا بودن خواص ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضدآپوپتوز، در درمان اختلالات نورودژنراتیو مورد توجه می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی مکانیسم عمل کندر در مدل پارکینسونی القا شده با پاراکوات با تمرکز بر فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF) بوده است.

**روش‌ها:** به منظور القای بیماری پارکینسون در موش‌ها، پاراکوات (Paraquat; PQ) با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (تزریق داخل صفاقی، دو بار در هفته به مدت سه هفته) تجویز شد. حیوانات به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند (n = 6): (۱) کنترل، (۲) PQ، (۳) PQ + کندر (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و (۴) PQ + کندر (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم). عملکرد حرکتی حیوانات با استفاده از آزمون روتارود (سرعت ۲۰ rpm) ارزیابی شد. همچنین، بیان ژن BDNF در ناحیه جسم مخطط، با استفاده از qRT-PCR مورد سنجش قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که تجویز پاراکوات موجب اختلال معنی‌دار در هماهنگی حرکتی ( $p < 0/001$ ) و کاهش بیان ژن BDNF ( $p < 0/001$ ) شد. در مقابل، تیمار با کندر در هر دو دوز مورد استفاده، به طور معنی‌داری عملکرد حرکتی را بهبود بخشید ( $p < 0/001$ ) و بیان BDNF را افزایش داد ( $p < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** در مجموع، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که کندر می‌تواند با افزایش بیان ژن BDNF در ناحیه جسم مخطط و اثرات نورومحافظتی منجر به بهبود عملکرد حرکتی در مدل پاراکواتی پارکینسون شود. این نتایج بیانگر آن است که مسیرهای نوروتروفیک، به ویژه BDNF، می‌تواند به عنوان اهداف درمانی امیدوارکننده در مداخلات مبتنی بر ترکیبات طبیعی در بیماری پارکینسون مطرح شوند.

**واژه‌های کلیدی:** پاراکوات، پارکینسون، جسم مخطط، کندر، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز

## مقدمه

بیماری پارکینسون<sup>۱</sup> یک اختلال تحلیل‌برنده عصبی است که ویژگی اصلی آن، کاهش تدریجی نورون‌های تولیدکننده دوپامین در ناحیه جسم سیاه<sup>۲</sup> و همچنین انباشت پروتئین آلفا-سینوکلئین ( $\alpha$ -syn) در درون سیتوپلاسم سلول‌ها به صورت اجسام لوی<sup>۳</sup> است. این بیماری در حال حاضر دومین بیماری شایع نورودژنراتیو محسوب می‌شود [۱]. این بیماری عمدتاً در سنین میان‌سالی تا سالمندی، به ویژه بین ۵۵ تا ۶۵ سالگی بروز می‌یابد و شیوع آن با افزایش سن روندی افزایشی دارد؛ به گونه‌ای که حدود ۱ تا ۲ درصد از افراد بالای ۶۰ سال و

بیماری پارکینسون<sup>۱</sup> یک اختلال تحلیل‌برنده عصبی است که ویژگی اصلی آن، کاهش تدریجی نورون‌های تولیدکننده دوپامین در ناحیه جسم سیاه<sup>۲</sup> و همچنین انباشت پروتئین آلفا-سینوکلئین ( $\alpha$ -syn) در درون سیتوپلاسم سلول‌ها به

<sup>1</sup> Parkinson's disease

<sup>2</sup> Substantia Nigra

<sup>3</sup> Lewy bodies

عصاره آبی آن در ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های صحرایی که با پنتیلین تترازول کیندل شده بودند، تعداد انشعابات عصبی را به طور معنی‌داری افزایش و یادگیری اجتنابی غیرفعال را تقویت کرد [۶].

پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند که این گیاه و ترکیبات فعال موجود در آن، دارای اثرات محافظت‌کننده از اعصاب، ضد اکسیدان، ضدالتهاب و مهارکننده مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول در برابر بیماری‌های مختلف دستگاه عصبی هستند. همچنین می‌تواند سطوح میانجی‌های عصبی را در مدل‌های حیوانی بیماری‌های سیستم عصبی مانند صرع در قسمت‌های مختلف مغز از جمله جسم مخطط که نقش مهمی در بیماری پارکینسون دارد، تعدیل سازد [۵].

مطالعات پیشین نشان داده‌اند که کندر می‌تواند موجب بهبود عملکرد حرکتی و کاهش روند پیشرفت بیماری پارکینسون شود. در همین راستا، مطالعه حاضر در ادامه یافته‌های شالیکار و همکاران (۲۰۲۶) طراحی شده است که نقش نورومحافظتی این ترکیب را از طریق تعدیل فاکتورهای نوروتروفیک نشان دادند. با این حال، با توجه به اهمیت ساختارهای زیرقشری مغز به‌ویژه نواحی درگیر در مدارهای دوپامینرژیک در پاتوفیزیولوژی این بیماری، تمرکز بر این نواحی می‌تواند درک دقیق‌تری از مکانیسم‌های درگیر فراهم کند [۷].

پاراکوات<sup>۶</sup> به‌عنوان یک مدل تجربی رایج برای القای بیماری پارکینسون در حیوانات شناخته می‌شود که با ایجاد اختلالات نورونی و فعال‌سازی پاسخ‌های التهابی، مرگ انتخابی نورون‌های دوپامینرژیک را تسریع می‌کند [۸،۹]. این مدل به‌طور گسترده برای بررسی مسیرهای مولکولی و ارزیابی عوامل درمانی بالقوه مورد استفاده قرار می‌گیرد. براین‌اساس، در مطالعه حاضر از مدل القاشده با پاراکوات استفاده شد و ارزیابی‌ها به‌طور اختصاصی در اجسام مخطط مغز انجام گرفت. هدف اصلی این پژوهش بررسی اثرات نورومحافظتی کندر با تأکید بر بیان ژن *BDNF* و نقش آن در بهبود عملکرد نورونی و تعدیل پیشرفت بیماری پارکینسون در موش‌ها می‌باشد.

نزدیک به ۳/۵ درصد از افراد در بازه سنی ۸۵ تا ۸۹ سال به آن مبتلا می‌شوند [۱]. بارزترین نشانه‌های بالینی آن شامل اختلال در عملکرد حرکتی و بروز لرزش در حالت استراحت می‌باشد که بدلیل کاهش سطح دوپامین در مسیرهای عصبی مرتبط رخ میدهد. هرچند عوامل دقیق ایجادکننده پارکینسون هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما فرضیه اصلی بر این است که تجمع غیرعادی پروتئین‌ها، نارسایی در عملکرد میتوکندری، و استرس اکسیداتیو در بروز آن نقش دارند [۱].

عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (*BDNF*)<sup>۴</sup> که به خانواده فاکتورهای نوروتروفیک تعلق دارد، نقشی کلیدی در حفاظت از سلول‌های عصبی و ترمیم بافت عصبی ایفا می‌کند. حضور این فاکتور در نواحی متعددی از مغز از جمله هیپوکامپ، قشر جلوی مغز، مغز میانی، ساختار آمیگدال، هیپوتالاموس، هسته مخطط، پل مغزی و بصل النخاع به اثبات رسیده است [۲]. پژوهش‌ها حاکی از آن است که هرگونه افزایش یا کاهش در سطح *BDNF* در سیستم عصبی مرکزی، می‌تواند در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی نظیر پارکینسون نقش داشته باشد [۲]. بر اساس برخی شواهد، کاهش مقدار *BDNF* ممکن است سبب افزایش تولید پروتئین آلفا-سینوکلئین و در مقابل، کاهش ساخت دوپامین در افراد مبتلا به پارکینسون گردد [۳]. از سوی دیگر، مشخص شده است که انباشته شدن پروتئین آلفا-سینوکلئین در مغز ارتباط مستقیمی با مکانیسم بیماری پارکینسون دارد [۴]. نکته مهم آنکه هنگامی که ژن مسئول ساخت *BDNF* در موش‌ها دچار جهش می‌شود، نورون‌های دوپامین‌ساز توانایی محافظت از خود را از دست می‌دهند؛ این موضوع به وضوح نقش حیاتی *BDNF* را در حفظ سلامت این نورون‌ها در برابر تخریب نشان می‌دهد [۳].

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در درمان، رویکردهای موجود عمدتاً بر جبران کاهش دوپامین تمرکز دارند و تأثیر محدودی بر مهار روند تخریب نورونی دارند. از این‌رو، شناسایی ترکیباتی با توانایی اثرگذاری بر مسیرهای مولکولی مرتبط با بقا و عملکرد نورونی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در این راستا، کندر<sup>۵</sup>، به‌عنوان رزینی گیاهی از خانواده *Burseraceae*، به‌دلیل ویژگی‌های زیستی خود مورد توجه قرار گرفته است [۵]. جلیلی و همکاران گزارش کردند که

<sup>4</sup> Brain-Derived Neurotrophic Factor

<sup>5</sup> Frankincense

<sup>6</sup> Paraquat

## مواد و روش‌ها

### مواد شیمیایی

روغن کندر حاصل از گونه *Boswellia serrata* از شرکت باریج اسانس کاشان تهیه شد. پاراکوات نیز از شیمی گستران مامطیر تهیه شده است.

### حیوانات و شرایط آزمایشگاهی

در این مطالعه از ۲۴ سر موش نر بالغ نژاد آلبینو سوئسی (با سن حدود ۲ ماه) که از مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه مازندران تهیه شده بودند، استفاده شد. حیوانات پیش از شروع آزمایش به مدت کافی در شرایط استاندارد نگهداری شدند (چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته، دمای  $24 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴۵ تا ۵۵ درصد) و به آب و غذای استاندارد به صورت آزاد دسترسی داشتند. تمامی مراحل آزمایش مطابق با دستورالعمل‌های موسسه ملی بهداشت<sup>۷</sup> (شماره ۸۰-۲۳، بازنگری ۱۹۹۶) و منشور اخلاق زیستی دانشگاه مازندران با کد اخلاق IR.UMZ.REC.1402.008 انجام شد.

### طراحی آزمایش

حیوانات به صورت تصادفی به چهار گروه شش تایی تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل، (۲) گروه دریافت‌کننده پاراکوات (PQ)، (۳) گروه PQ + کندر با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و (۴) گروه PQ + کندر با دوز ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم. برای القای مدل پارکینسون، پاراکوات با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (حل شده در سالین ۰/۹ درصد) به صورت تزریق داخل صفاقی با حجم ۰/۱ میلی‌لیتر/۱۰ گرم موش، دو بار در هفته و به مدت ۳ هفته متوالی، مطابق با روش گزارش شده در مطالعات قبلی [۷] تجویز شد. روغن کندر در حلال توئین ۸۰ (۱ درصد در سالین) حل شد. تیمار با کندر از روز اول آغاز شده و یک ساعت پس از تزریق پاراکوات، به صورت گاوآژ خوراکی به مدت ۱۴ روز انجام گرفت. حجم نهایی تزریق کندر و حلال آن ۰/۱ میلی‌لیتر برای هر موش بوده است. در طول مطالعه گروه کنترل حلال پاراکوات را به روش داخل صفاقی و پس از یکساعت حلال روغن کندر را به روش خوراکی دریافت می‌کردند تمامی ارزیابی‌های رفتاری چهار هفته پس از شروع تیمار با پاراکوات انجام شد. در پایان دوره آزمایش، نمونه‌های بافتی از ناحیه

جسم مخطط<sup>۸</sup> مغز جمع‌آوری شدند تا تغییرات مولکولی، به ویژه در ارتباط با بیان ژن‌های مرتبط با عملکرد نورونی، مورد بررسی قرار گیرند.

### آزمون روتارود<sup>۹</sup>

برای سنجش هماهنگی حسی-حرکتی، از آزمون روتارود استفاده شد که توانایی حیوان در حفظ تعادل بر روی میله چرخان را ارزیابی می‌کند. دستگاه شامل یک میله دوآر متصل به منبع تغذیه و یک شبکه محافظ برای جلوگیری از آسیب در هنگام سقوط حیوان است. ابتدا موش‌ها به مدت ۲ روز تحت آموزش قرار گرفتند (روزانه ۲ دقیقه)، سپس در مرحله آزمون، مدت‌زمان باقی‌ماندن حیوان بر روی میله<sup>۱۰</sup> در سرعت‌های ۲۰ دور در دقیقه ثبت شد. تمامی مراحل آزمون توسط یک ارزیاب که نسبت به طرح آزمایشی بی‌اطلاع بود، انجام گرفت [۷].

### واکنش زنجیره‌ای پلیمرز در زمان واقعی<sup>۱۱</sup>

در این بخش، RNA کل از بافت جسم مخطط مغز که بخشی از نواحی زیرقشری محسوب می‌شود، با استفاده از معرف TRIzol بوسیله کیت استخراج RNA، شرکت پارس طوس ایران، استخراج گردید. سپس RNA استخراج شده به کمک کیت سنتز واکنش زنجیره‌ای<sup>۱۲</sup> cDNA، شرکت یکتا تجهیز ایران، به cDNA تبدیل شد. آزمون‌های Real-time PCR کمی با استفاده از کیت یکتا تجهیز Quantitect SYBR Green RT-PCR، ایران انجام شد. شرایط چرخه حرارتی مطابق با مطالعه پیشی تنظیم گردید؛ به طوری که شامل مرحله دناتوراسیون اولیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه، و به دنبال آن ۴۰ سیکل شامل ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه بود. در پایان، آنالیز منحنی ذوب در بازه دمایی ۵۵ تا ۹۵ درجه سانتی‌گراد انجام شد. ژن *GAPDH* به عنوان کنترل داخلی در نظر گرفته شد و سطح بیان ژن‌های هدف با استفاده از مقادیر

<sup>8</sup> Striatum

<sup>9</sup> Rotarod

<sup>10</sup> Latency to fall

<sup>11</sup> Real-time PCR

<sup>12</sup> Tailing reaction

<sup>7</sup> National Institutes of Health

جدول ۱- توالی پرایمرها در تحقیق حاضر

ژن	پرایمر	توالی	طول آمپلیکون (bp)
<i>GAPDH</i>	forward پیشرو معکوس	5'-ATCCTGCACCACCAACTGC-3' 5'-ACGCCACAGCTTCCAGAG-3'	۱۲۹
<i>BDNF</i>	forward پیشرو معکوس	5'-AGCTGAGCGTGTGTGACAGTAT-3' 5'-CCGAACATACGATTGGGTAGTT-3'	۲۳۹

غلظت‌های ۲۰ و ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره کندر به ترتیب با تمامی نمونه‌ها به صورت سه‌تایی<sup>۱۳</sup> مورد بررسی قرار گرفتند [۱۰]. توالی و مشخصات پرایمرهای دو ژن *BDNF* و *GAPDH* در جدول ۱ ذکر شده است.

آستانه چرخه (Ct) و بر اساس روش  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  محاسبه گردید. تمامی نمونه‌ها به صورت سه‌تایی<sup>۱۳</sup> مورد بررسی قرار گرفتند [۱۰]. توالی و مشخصات پرایمرهای دو ژن *BDNF* و *GAPDH* در جدول ۱ ذکر شده است.

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد که تجویز پاراکوات منجر به اختلال قابل توجه در هماهنگی حرکتی شد که به صورت کاهش زمان ماندن حیوانات بر روی روتارود در سرعت ۲۰ rpm بروز یافت. این یافته‌ها نشان‌دهنده آسیب به مدارهای حرکتی وابسته به دوپامین در نواحی زیرقشری، به ویژه جسم مخطط است [۱۱]. همزمان، کاهش معنی‌دار در بیان ژن *BDNF* مشاهده شد که بیانگر تضعیف حمایت نوروتروفیک و اختلال در بقای نورونی در این مدل می‌باشد.

این نتایج با مطالعات پیشین همسو است که نشان داده‌اند پاراکوات با ایجاد آسیب در نوروهای دوپامینرژیک و اختلال در عملکرد استریاتوم، موجب نقص در هماهنگی حرکتی و کاهش عملکرد در آزمون‌های رفتاری از جمله روتارود می‌شود [۷، ۱۲]. علاوه بر این، گزارش شده است که کاهش *BDNF* در نواحی زیرقشری با پیشرفت اختلالات حرکتی در بیماری پارکینسون ارتباط مستقیم دارد و می‌تواند حساسیت نوروها را نسبت به آسیب افزایش دهد [۶].

درمقابل، تیمار با کندر در دوزهای ۲۰ و ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم باعث بهبود معنی‌دار عملکرد حرکتی در آزمون روتارود شد. این یافته با مطالعات قبلی هم‌راستا است که نشان داده‌اند ترکیبات گیاهی می‌توانند نقص‌های حرکتی در مدل‌های پارکینسون را کاهش دهند [۷، ۱۳]. همچنین، در مطالعه قبلی ما در سال ۲۰۲۶ گزارش شد که کندر موجب بهبود علائم حرکتی می‌شود که با یافته‌های ما مطابقت دارد [۷، ۱۱].

## تحلیل آماری

نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (mean  $\pm$  SD) گزارش شدند. برای مقایسه اختلاف بین گروه‌های آزمایشی، از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه<sup>۱۴</sup> استفاده شد و در صورت معنی‌دار شدن از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. مقادیر  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. نتایج به صورت mean  $\pm$  SD بیان شدند و برای آنالیز آماری و رسم نمودارها نیز از نرم‌افزار پریمس ورژن ۸ استفاده گردید.

## یافته‌ها

### ارزیابی عملکرد حرکتی در تست روتارود

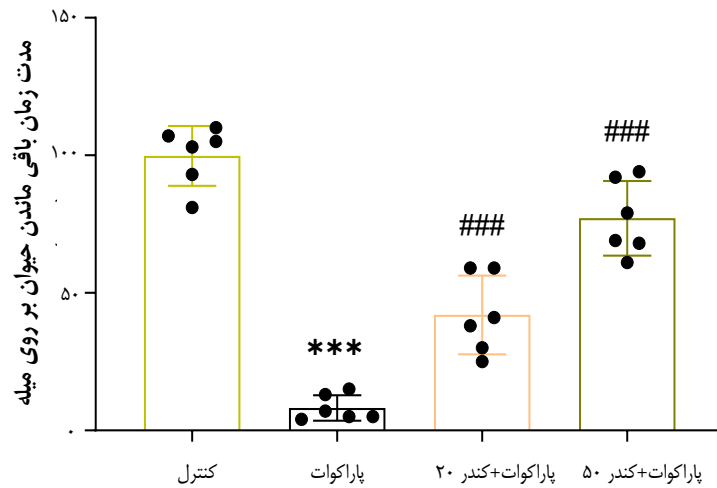
همانطور که در نمودار ۱ نشان داده شده است، موش‌های PQ عملکرد روتارود پایین‌تری نسبت به موش‌های کنترل نشان دادند ( $p < 0/001$ ). تمام غلظت‌های عصاره کندر (۲۰ و ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز) توانایی حرکتی هماهنگ را نسبت به گروه PQ بهبودهای قابل توجه‌تری در فعالیت روتارود نشان دادند ( $p < 0/001$ ).

### ارزیابی تغییرات سطوح بیان ژن *BDNF*

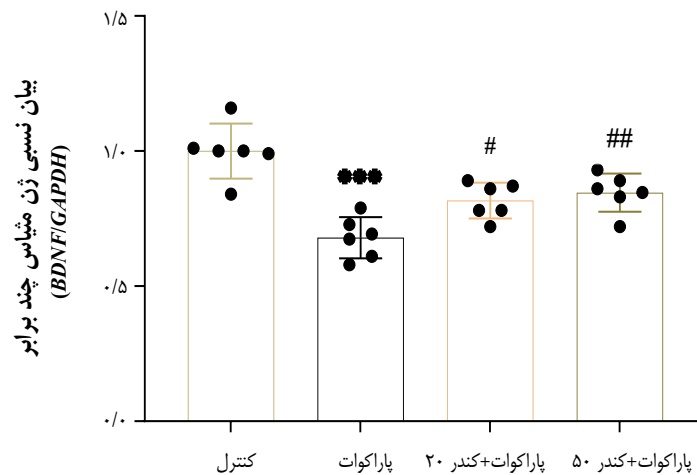
همانطور که در نمودار ۲ نشان داده شده است، تیمار با PQ به طور قابل توجهی سطح mRNA مربوط به *BDNF* را نسبت به گروه کنترل کاهش داد ( $p < 0/001$ ). درمان با

<sup>13</sup> Triplicate

<sup>14</sup> One-way ANOVA



**نمودار ۱-** اثر کندر در دوزهای مختلف (۲۰ و ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بر روتارود (هماهنگی حرکتی) در موش‌های القا شده با پاراکوات. نمودار ۱ عملکرد روتارود (۵ دور در دقیقه)؛  $p < 0.001$ \*\*\* در مقابل گروه کنترل و  $p < 0.001$ #### در مقابل گروه پاراکوات. کندر ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، کندر ۵۰: کندر ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم.



**نمودار ۲-** اثر کندر در دوزهای مختلف (۲۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر *BDNF* در ناحیه جسم مخطط حیوانات القا شده با پاراکوات،  $p < 0.001$ \*\*\* در مقابل کنترل و  $p < 0.05$  # و  $p < 0.01$  ## در مقابل گروه پاراکوات. کندر ۲۰: کندر ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، PQ + Frankincense 40: پاراکوات + کندر ۵۰: کندر ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم.

شد. در سرعت‌های بالاتر، نقص‌های ناشی از ضایعه در حیوانات هنگام افتادن از میله چرخان آشکارتر می‌شود و همبستگی دقیق‌تری بین نقایص حرکتی و اندازه ضایعه فراهم می‌کند [۱۹، ۱۴]. بنابراین مطالعه حاضر می‌تواند تکمیل‌کننده نتایج قبلی باشد.

درخت کندر و میوه آن از دیرباز در طب سنتی برای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و بهبود عملکرد شناختی استفاده

پاراکوات با ایجاد استرس اکسیداتیو و آسیب به میتوکندری، نورون‌های دوپامینرژیک را نابود کرده و در مدل‌های حیوانی باعث پارکینسون می‌شود. همچنین با اختلال در متابولیسم چربیها، فعالسازی میکروگلیا و افزایش التهاب مغز، اختلالات حرکتی شبه پارکینسون ایجاد می‌کند [۱۸، ۱۴، ۱۲]. در مقایسه با مطالعه قبلی، در مطالعه حاضر عملکرد حیوانات پس از تیمار با کندر در سرعت بالاتری در تست روتارود ارزیابی

همخوانی دارد. از سوی دیگر مطالعات قبلی نشان داده اند که افزایش بیان *BDNF* می تواند از فسفریلاسیون  $\alpha$ -syn جلوگیری کرده و بدین ترتیب آپوپتوز را مهار و پیشرفت پارکینسون را کاهش می دهد [۳]. اجزای اصلی روغن کندر، شامل مونوترپن ها نظیر  $\alpha$ -پینن، لیمونن، سایمن و سابینن هستند. مطالعات قبلی گزارش کردند که بیشترین ترکیبات موثر در روغن کندر، آلفا-توجن، سابینن، آلفا-پینن و آلفا-لیمونن می باشد [۲۳]. گزارش شده است که ترکیبات فعال روغن کندر، به ویژه آلفا-پینن، قادرند از طریق تعدیل مسیرهای سیگنال دهی نوروتروفیک، بیان *BDNF* را افزایش دهند و عملکرد نورونی را بهبود بخشند، بطوریکه توانست اثرات مهاری کاینیک اسید در بیان ژن های *BDNF*، *TrkB* و *TrkB* فسفریله را در هیپوکامپ به طور معنی داری معکوس سازد [۲۴]. گزارش شده است که کمبود گیرنده *TrkB* باعث تخریب نورون های دوپامینرژیک در جسم سیاه و تجمع  $\alpha$ -Syn در موش ها می شود [۲۴]. مطالعات پیشین نیز نشان داده اند که تغییر در سطح *BDNF* در جسم مخطط می تواند مستقیماً بر عملکرد حرکتی و یکپارچگی مدارهای دوپامینرژیک تأثیر بگذارد [۲۵]. بطوریکه کاهش *BDNF* در جسم مخطط یکی از ویژگی های کلیدی در پاتوفیزیولوژی پارکینسون بوده و بازگرداندن آن می تواند یک هدف درمانی امیدوارکننده محسوب شود [۲۵]. با توجه به اینکه در این مطالعه تمرکز بر بافت ناحیه جسم مخطط بوده است، یافته های ما اهمیت این ناحیه را در پاسخ به مداخلات درمانی برجسته می کند.

در این راستا، یافته های ما در امتداد مطالعات پیشین، از جمله گزارش شالیکار در سال ۲۰۲۶ [۷] قرار گرفته و نشان می دهد که ترکیبات طبیعی مانند کندر می توانند از طریق تعدیل مسیرهای نوروتروفیک، به عنوان رویکردی مکمل در مدیریت اختلالات نورودژنراتیو مطرح شوند.

### نتیجه گیری

در مجموع، نتایج این مطالعه نشان می دهد که مواجهه با پاراکوات از طریق کاهش بیان ژن *BDNF* در ناحیه جسم مخطط مغز منجر به اختلال عملکرد حرکتی شبه پارکینسون می شود. در مقابل، تیمار با کندر توانست به طور معنی داری با افزایش بیان ژن *BDNF*، عملکرد حرکتی را بهبود بخشد، که بیانگر نقش بالقوه این ترکیب در تعدیل مسیرهای نوروتروفیک

می شده اند. مطالعات حیوانی و انسانی نشان دهنده اثرات مثبت آن بر اختلالات عصبی است. بطوریکه در موش های صحرایی دیابتی، شدت اختلال شناختی را کاهش داد [۱۵] و یادگیری فضایی و حافظه را از طریق افزایش بیان *BDNF* در هیپوکامپ بهبود بخشید [۱۶]. از سوی دیگر، تجویز عصاره صمغ این گیاه منجر به بهبود اختلالات حرکتی و استرس اکسیداتیو در موش های پارکینسونی القا شده توسط ۶-هیدروکسی دوپامین گردید [۱۷]. همچنین در مطالعه ای توسط این گروه نیز تجویز روغن صمغ این گیاه نیز بواسطه اثرات ضدالتهابی، آنتی اکسیدانی، آنتی آپوپتوز و افزایش بیان فاکتور رشد عصبی<sup>۱۵</sup> توانست از نورون های دوپامینی محافظت کرده و اختلالات حرکتی را در مدل حیوانی بیماری پارکینسون کاهش داد [۷]. اما شواهد هنوز محدود است. همچنین در این مطالعه برای اولین بار نشان داده شد، صمغ کندر از طریق تقویت بیان ژن *BDNF* در بافت جسم مخطط می تواند منجر به بهبود اختلال حرکتی در رت های مبتلا به پارکینسون ناشی از پارکوات شوند.

از نظر مولکولی، افزایش بیان *BDNF* در گروه های دریافت کننده کندر یکی از یافته های کلیدی این پژوهش بود. این نتیجه با مطالعاتی که نشان داده اند افزایش *BDNF* می تواند موجب بهبود پلاستیسیته سیناپسی، تقویت ارتباطات نورونی و افزایش بقای نورون های دوپامینرژیک شود، همخوانی دارد. *BDNF* یک فاکتور نوروتروفیک کلیدی در سیستم عصبی مرکزی است که به محافظت از نورون ها، انعطاف پذیری عصبی و ترمیم آسیب ناشی از استرس کمک می کند. شواهد گسترده نشان داده اند که *BDNF* با شروع، پیشرفت و درمان بیماری های نورودژنراتیو، از جمله پارکینسون، ارتباط دارد [۳]. مطالعات قبلی نشان می دهند تقویت سیگنال دهی *BDNF* می تواند به بهبود پلاستیسیته سیناپسی، حفظ نورون های دوپامینرژیک و کاهش اختلالات حرکتی در پارکینسون منجر شود [۲۱-۱۸، ۲]. این مولکول از طریق مسیرهای پایین دستی خود، نورونز و انعطاف پذیری سیناپسی را تقویت می کند.

مطالعات نشان داده اند که *BDNF* از طریق فسفوریلاسیون *AKT*، فعالیت آسپاراژین اندوپپتیداز مرتبط با نورودژنراسیون را مهار می کند و با افزایش بقای نورون های دوپامینرژیک و بهبود عملکرد حرکتی، یک گزینه درمانی بالقوه برای بیماری محسوب می شود [۲۲]. این یافته ها با نتایج مطالعه حاضر

<sup>15</sup> Nerve growth factor

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

## نقش نویسندگان

م.ش: طراحی و نگارش اولیه؛ ص.خ.ج.: آنالیز داده‌ها، ایده و نگارش؛ ا.ح.م.: نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ ح.گ.: ویرایش و نگارش مقاله؛ م.م.: انجام مطالعه و پژوهش، س.ش.: انجام مطالعه و پژوهش.

## اظهارنامه

حین آماده‌سازی این اثر، نویسنده از هیچ ابزار هوش مصنوعی استفاده ننموده است.

مرتبط با ژن *BDNF* می‌باشد. با توجه به نقش محوری *BDNF* در بقای نورون‌های دوپامینرژیک و حفظ یکپارچگی مدارهای حرکتی، نتایج حاضر، این فاکتور را به‌عنوان یک هدف درمانی کلیدی در بیماری پارکینسون برجسته می‌سازد.

اگرچه این یافته‌ها چشم‌انداز امیدوارکننده‌ای برای استفاده از ترکیبات طبیعی مانند کندر در مداخلات نورومحافظتی ارائه می‌دهند، انجام مطالعات تکمیلی در سطح پروتئین، مسیرهای سیگنال‌دهی پایین‌دستی و نیز ارزیابی‌های طولانی‌مدت در مدل‌های متنوع بیماری ضروری است.

## سپاسگزاری

نویسندگان از گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران تشکر و قدردانی می‌کنند.

## ملاحظات مالی

این مطالعه براساس هزینه شخصی نویسندگان انجام گردید.

## فهرست منابع

- [1] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet* 397(2021) 2284–2303.
- [2] Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, Chalimoniuk M, Niewiadomski W, Niewiadomska G. BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 21(2020) 1170.
- [3] Geng X, Zou Y, Li J, Li S, Qi R, Yu H, Zhong L., BDNF alleviates Parkinson's disease by promoting STAT3 phosphorylation and regulating neuronal autophagy. *Cell Tissue Res* 393(2023) 455–470.
- [4] Mehra S, Sahay S, Maji SK.  $\alpha$ -Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Proteins Proteomics* 1867(2019) 890–908.
- [5] Hosny EN, Elhadidy ME, Sawie HG, Kilany A, Khadrawy YA. Effect of frankincense oil on the neurochemical changes induced in rat model of status epilepticus. *Clin Phytoscience* 6(2020) 1–11.
- [6] Jalili C, Salahshoor MR, Pourmotabbed A, Moradi S, Roshankhah SH, Darehdori AS, Motaghi M, The effects of aqueous extract of *Boswellia Serrata* on hippocampal region CA1 and learning deficit in kindled rats. *Res Pharm Sci* 9(2014) 351–358.
- [7] Shalika S, Mashayekhpour MA, Vosta-Kalae SE, Tabari MA, Moghaddam AH. Frankincense improves motor symptoms and attenuates the progression of Paraquat (PQ)-induced Parkinson's disease in mice by

- attenuating oxidative stress, inflammation, and apoptotic cell death and improving nerve growth factor gene expression. *IBRO Neurosci Reports* 2026;
- [8] Zhou Y, Jiang Z, Lu H, Xu Z, Tong R, Shi J, Jia G., Recent advances of natural polyphenols activators for Keap1-Nrf2 signaling pathway. *Chem Biodivers* 16(2019) e1900400.
- [9] Jing X, Wei X, Ren M, Wang L, Zhang X, Lou H. Neuroprotective effects of tanshinone I against 6-OHDA-induced oxidative stress in cellular and mouse model of Parkinson's disease through upregulating Nrf2. *Neurochem Res* 41(2016) 779–786.
- [10] Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc* 3(2008) 1101–1108.
- [11] Ogura T, Ogata M, Akita H, Jitsuki S, Akiba L, Noda K, Hoka S, Saji M. Impaired acquisition of skilled behavior in rotarod task by moderate depletion of striatal dopamine in a pre-symptomatic stage model of Parkinson's disease. *Neurosci Res* 51(2005) 299–308.
- [12] Tong T, Duan W, Xu Y, Hong H, Xu J, Fu G, Wang X, Yang L, Deng P, Zhang J, He H, Paraquat exposure induces Parkinsonism by altering lipid profile and evoking neuroinflammation in the midbrain. *Environ Int* 2022;169:107512.
- [13] Chen QX, Zhou L, Long T, Qin DL, Wang YL, Ye Y, Zhou XG, Wu JM, Wu AG. Galangin exhibits neuroprotective effects in 6-OHDA-induced models of Parkinson's disease via the nrf2/keap1 pathway. *Pharmaceuticals* 15(2022) 1014.

- [14] Shan HM, Maurer MA, Schwab ME. Four-parameter analysis in modified Rotarod test for detecting minor motor deficits in mice. *BMC Biol* 21(2023) 177.
- [15] Gomaa AA, Makboul RM, Al-Mokhtar MA, Nicola MA. Polyphenol-rich *Boswellia serrata* gum prevents cognitive impairment and insulin resistance of diabetic rats through inhibition of GSK3 $\beta$  activity, oxidative stress and pro-inflammatory cytokines. *Biomed Pharmacother* 109(2019) 281–292.
- [16] Khalaj-Kondori M, Sadeghi F, Hosseinpourfeizi MA, Shaikhzadeh-Hesari F, Nakhband A, Rahmati-Yamchi M. *Boswellia serrata* gum resin aqueous extract upregulates BDNF but not CREB expression in adult male rat hippocampus. *Turkish J Med Sci* 46(2016) 1573–1578.
- [17] Doae P, Rajaei Z, Roghani M, Alaei H, Kamalinejad M. Effects of *Boswellia serrata* resin extract on motor dysfunction and brain oxidative stress in an experimental model of Parkinson's disease. *Avicenna J phytomedicine* 9(2019) 28.
- [18] Khajehdehi M, Khalaj-Kondori M, Baradaran B. Molecular evidences on anti-inflammatory, anticancer, and memory-boosting effects of frankincense. *Phyther Res* 36(2022) 1194–1215.
- [19] Mogi M, Togari A, Kondo T, Mizuno Y, Komure O, Kuno S, Ichinose H, Nagatsu T. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 270(1999) 45–48.
- [20] Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Ther* 138(2013) 155–175.
- [21] Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov* 10(2011) 209–219.
- [22] Wang ZH, Wu W, Kang SS, Liu X, Wu Z, Peng J, Yu SP, Manfredsson FP, Sandoval IM, Liu X, Wang JZ. BDNF inhibits neurodegenerative disease-associated asparaginyl endopeptidase activity via phosphorylation by AKT. *JCI insight* 3(2018) e99007.
- [23] Wuttisin N, Nakornsri P, Pimsan A. The effect of frankincense essential oil inhalation on short-term memory in Male University students. *Nat Life Sci Commun* 25(2026) e2026002.
- [24] Von Bohlen und Halbach O, Minichiello L, Unsicker K. Haploinsufficiency for trkB and trkC receptors induces cell loss and accumulation of alpha-synuclein in the substantia nigra. *FASEB J* 19(2005) 1740-1742.
- [25] Mendonça MS, Melo JEC, Franco HS, Bispo JMM, Luz ACA, Souza JLS, Tavares MM, Oliveira MC, Medeiros KA, Leal PC, Ribeiro AM. Patterns of BDNF expression in the dorsal striatum and cognitive processing areas during aging in a progressive model of parkinsonism. *Brain Mechanisms* 144(2025) 202485.

## Research paper

## Investigating the effects of frankincense on BDNF gene expression in striatum tissues in a paraquat-induced Parkinson animal model

Mohammad Amin Sharajpour<sup>1</sup>, Sedigheh Khanjani Jelodar<sup>1\*</sup>, Akbar Hajizadeh Moghaddam<sup>1</sup>, Hakimeh Gavzan<sup>2</sup>, Mohammad Amin Mashayekhpour<sup>1</sup> Sakine Shalikar<sup>3</sup>

1. Department of Animal Sciences, Faculty of Science, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

2. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran

3. Department of Animal Biology, Payam Noor University, Babolsar, Iran

Received: 28 April 2026

Accepted: 20 May 2026

## Abstract

**Background and Aim:** Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative disorders, caused by the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Frankincense (*Boswellia resin*) is an aromatic resin derived from species of the Burseraceae family, which has attracted attention for the treatment of neurodegenerative disorders due to its anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic properties. The aim of the present study was to investigate the mechanism of action of frankincense in a paraquat-induced Parkinson's model, focusing on brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*).

**Methods:** To induce Parkinson's disease in mice, paraquat (PQ) was administered at a dose of 10 mg/kg (intraperitoneal injection, twice a week for three weeks). Animals were randomly divided into four groups (n = 6): (1) control, (2) PQ, (3) PQ + frankincense (20 mg/kg), and (4) PQ + frankincense (50 mg/kg). Motor function was assessed using the rotarod test (speed of 20 rpm). Additionally, *BDNF* gene expression in the striatum was measured using qRT-PCR.

**Results:** The results showed that paraquat administration significantly impaired motor coordination ( $p < 0.001$ ) and reduced *BDNF* gene expression ( $p < 0.001$ ). In contrast, treatment with frankincense at both doses significantly improved motor performance ( $p < 0.001$ ) and increased *BDNF* expression ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In conclusion, the findings of this study indicate that frankincense can improve motor function in the paraquat-induced Parkinson's model by increasing *BDNF* gene expression in the striatum and its neuroprotective effects. These results suggest that neurotrophic pathways, particularly *BDNF*, may serve as promising therapeutic targets for natural compound-based interventions in Parkinson's disease.

**Keywords:** Striatum, *BDNF*, Parkinson's disease, Frankincense, Paraquat

Please cite this article as follows:

Sharajpour MA, Jelodar SK, Hajizadeh Moghaddam A, Gavzan H, Mashayekhpour MA, Shalikar S, Investigating the effects of frankincense on BDNF gene expression in striatum tissues in a paraquat-induced Parkinson animal model. *Iran J Physiol Pharmacol* 10 (2026) 10-18.

\*Corresponding authors: s.khanjani@umz.ac.ir (ORCID: 0000-0003-0902-5514)