

بررسی اثر kiss peptin13، بر حافظه فضایی در موش‌های صحرایی دچار آلزایمر ناشی از استرپتوزوتوسین (STZ)

هاجر یزدانی^۱(MSc) - دکتر بهرام سلطانی^{۲،۳}(MD) - دکتر پروین بابایی^۴(PhD)

*نویسنده مسئول: بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

پست الکترونیک: p_babaei@gums.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۰۶/۳۰ تاریخ پذیرش: ۹۳/۰۹/۰۱

چکیده

مقدمه: الگوسازی آلزایمر انسان برای دست‌یابی به راهبردهای درمانی اهمیت زیادی دارد. بررسی‌های پیشین نشان داده که کیس پپتین (kiss peptin)، نوروپپتید جدید توان کاهش پلاک‌های آمیلوئیدی را دارد. تاکنون مطالعه بر روی کارایی این نوروپپتید بر حافظه و یادگیری وابسته به هیپوکمپ انجام نشده است.

هدف: بررسی اثر احتمالی نوروپپتید کیس پپتین-۱۳ (kp13) بر تخریب حافظه ناشی از استرپتوزوتوسین (STZ) بود.

مواد و روش‌ها: ۳۲ سرموش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن 20 ± 20 گرم که به صورت تصادفی به ۴ گروه شامل: کنترل، استرپتوزوتوسین (STZ)، کیس پپتین + STZ و سالین + STZ تقسیم شدند. برای القای آلزایمر، STZ با دوز 3 mg/kg ، دو بار و به فاصله ۲۴ ساعت به صورت انفوزیون داخل بطن‌های جانبی مغز (ICV) در مدت ۳ دقیقه تزریق شد و پس از ۱۴ روز برای اطمینان از ویرانی حافظه جانداران مورد یادگیری و سنجش حافظه فضایی در ماز آبی موریس قرار گرفتند. پس از اطمینان از القای مدل آلزایمر آزمایش درمان با کیس پپتین بر گروه‌های جدید پیش از تزریق استرپتوزوتوسین صورت گرفت. بدین منظور، kp13 با دوز $2 \mu\text{g}$ قبل از STZ، به صورت ICV تزریق و بعد از ۱۴ روز در حیوانات با ماز آبی موریس آزمون سنجش حافظه و یادگیری انجام شد.

نتایج: STZ دو هفته پس از تزریق موجب تاخیر معنی‌دار در زمان یافتن سکوی پنهان در روند اکتساب و یادگیری و نیز کاهش مدت سپری شده در منطقه دلخواه شد ($p < 0.05$). از طرفی تزریق kp13 قبل از STZ سبب کاهش معنی‌دار در زمان یافتن سکوی پنهان و نیز افزایش مدت سپری شده در منطقه هدف می‌شد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: اختلال در روند یادگیری و حافظه ایجاد شده با تزریق داخل بطنی STZ را می‌توان با پیش‌درمانی KP13 پیشگیری کرد. KP13 می‌تواند با سازوکارهای ناشناخته از روند تخریب حافظه ناشی از استرپتوزوتوسین پیشگیری کند.

کلید واژه‌ها: بیماری آلزایمر / حافظه مکانی / کیس پپتین ۱۳، موش صحرایی / یادگیری

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و چهارم شماره ۹۳، صفحات: ۶۲-۵۴

مقدمه

اختلال پیشرونده در سخن گفتن، درک موقعیت فضایی، محاسبه، داوری و ... بوجود می‌آید (۱۰) از نظر ساختارهای مغزی، هیپوکمپ، سیستم لیمبیک و قشر مغز نخستین مراکز هستند که تحت تاثیر آلزایمر قرار می‌گیرند (۱۱ و ۱۲). فاکتورهای انبوهی مانند: استعداد ابتلای ژنتیکی، فرآیند پیری، استرس اکسیداتیو، فشارخون بالا و ... در پیشرفت و ایجاد این روند موثرند (۱). همچنین، از مکانیسم‌هایی که می‌تواند باعث روند تحلیل عصبی طی آلزایمر شود، می‌توان به روندهای التهابی، اختلال عملکرد میتوکندری، فاکتورهای محیطی و آپوپتوز اشاره کرد (۱۳) که در کنار هم اثر سمی آنها تشدید و

آلزایمر (AD) اختلال برگشت‌ناپذیر و پیشرونده‌ای است که بسیاری از ساختارهای مغز را تخریب می‌کند (۱). عامل ریشه‌ای بیماری‌زایی آن تشکیل پلاک‌های آمیلوئید، کلافه‌های نوروفیبریل، کاهش حجم نورون‌ها و سیناپس‌هاست (۴-۱). برپایه یافته‌ها نزدیک به ۵۰ میلیون نفر در دنیا دچار این بیماری هستند (۵).

یک سوم افراد بالای ۸۰ ساله آلزایمر دارند (۶). نشانه‌های این بیماری همراه با اختلال روانی مثل توهم، هذیان، اختلال رفتاری چون بی‌تابی و تهاجمی بودن است (۷-۹). این بیماری با سختی در به یادآوردن شروع شده و بدن‌بال آن

۱. بخش فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲. مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۳. بخش فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

مواد و روش‌ها

۳۲ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن 20 ± 20 گرم از حیوانخانه بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان تهیه و برای سازش با محیط جدید در قفس‌های ۵ تایی در اتاقی با دمای کنترل شده (24°C)، و دوره ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. سپس، طی مطالعه‌ای تجربی موش‌ها به طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی برای دو آزمایش تقسیم شدند: آزمایش اول: گروه اول (سالین); گروه دوم (STZ); گروه سوم: (تزریق STZ+KP13) و گروه چهارم: (تزریق STZ+salin) بوده است. همه تزریق‌ها به صورت درون بطن‌های جانبی بود.

برای جراحی ابتدا حیوانات با مخلوطی از کتامین (۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند، سپس، با دستگاه استریوتاکسی ناحیه بطن‌های راست و چپ را با مختصات (AP: -0.8 mm) و ($L: \pm 1.5$ mm) و ($V: -3.4$ mm) کانول گذاری کرده و جهت القای کاهش حافظه به گروه دوم STZ 3mg/kg درون بطنی تزریق شد (۱۳) و پس از دو هفته از حیوانات آزمون یادگیری و حافظه یعنی مازآبی موریس (MWM) بعمل آمد، تا اطمینان از کاستی حافظه بدست آید.

گروه سوم ابتدا KP13 را با غلظت $2 \mu\text{g}$ به مدت ۳ روز به صورت یک روز در میان با سرنگ هامیلتون و سپس STZ را به مدت ۲ روز به صورت یک روز در میان دریافت کردند. گروه ششم، هم حجم گروه تیمار شده با STZ، سالین دریافت کردند و ۲ هفته پس از تزریق، همه حیوانات با الگوی یکسان برای سنجش حافظه فضایی تست MWM شد.

مازآبی موریس به منظور سنجش حافظه فضایی به میزان فراوانی در مطالعات کنونی مورد استفاده قرار می‌گیرد، اساس این آزمون بر این پایه استوار است که حیوانات استراتژی مناسبی را برای جستجوی محیط خود و فرار از خطر پیدا می‌کنند که طی آن با حداقل تلاش از آب به سکوی پنهان زیر آب رهایی یابند. این ماز یک تانک آبی با قطر ۱۸۰ و عمق ۶۰ سانتیمتر است که تقریباً بیش از نیمی از آن با آب پر می‌شود. حرارت آب در طول آزمایش حدود ۲۲ درجه سانتیگراد تنظیم می‌شود. ماز به چهار قسمت مساوی فرضی تقسیم می‌شود و

منجر به اختلال نورون و مرگ سلولی می‌شود (۱۵ و ۱۴). در پی این وقایع کارکرد شناختی دچار کاستی شده و کم کم به سوی فراموشی کامل پیش می‌رود.

استرپتوزوتوسین (STZ)، با نام شیمیایی ۲- داکسی - ۳- متیل - ۳- نیتروزوراید سبب اختلال عملکرد نورونی از جمله در نورون‌های کولی‌نرژیک می‌شود. این ترکیب در صورت تزریق محیطی سبب تخریب سلول‌های بتا پانکراس می‌شود و بدنبال آن دیابت می‌شود، در حالی که در صورت تزریق داخل بطن‌های مغز (STZ-ICV)، سبب اختلال در حافظه و یادگیری شده و الگویی برای مطالعه آلزایمر می‌شود (۱۶). در استراتژی‌های درمانی آلزایمر یافتن دارویی که بتواند تا حدودی از روند این بیماری پیشگیری کند و به بقای این دسته از بیماران بیفزاید اهمیت بالایی دارد. در پژوهش تازه نوروپپتیدها به دلیل اثر محافظت نورونی و تعدیل سیناپسی کمابیش طولانی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. کیس پپتین (KP)، یکی از نوروپپتیدهایی است که در بخش‌های گسترده‌ای از مغز دیده شده است، نام دیگر آن متاستاتین است زیرا سبب مهار ملانوم و سرطان پستان می‌شود (۱۷). همچنین، گیرنده آن به نام GPR54 که از خانواده یتیم (Orphane) است، در بخش‌های گوناگون مغز مانند هیپوتالاموس، آمیگدال و هیپوکمپ بویژه در بخش‌های شکنج دندانه‌ای و نیز سلول‌های هرمی CA1 و CA3 هیپوکمپ یافت شده است (۱۸ و ۱۹).

چون برپایه بررسی‌ها، KP سبب تشدید پتانسیل‌های برانگیختگی پس سیناپسی شده و همچنین از راه بالا بردن میزان سلولی کلسیم موجب رهایش گلوتامات و افزایش تعداد گیرنده‌های آن در سیناپس‌ها می‌شود که این فرایند در افزایش حافظه نقش مهمی دارد (۲۰). از سوی دیگر برپایه مطالعه‌ای KP می‌تواند سبب پیشگیری از تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی شود (۲۱). با در نظر گرفتن این مطالعه چنین پنداشته شده است که این پپتید چه بسا بتواند اثر مثبتی بر حافظه داشته باشد و به نوعی از روند نقصان شناختی آلزایمر جلوگیری کند (۲۱). با این فرض هدف مطالعه بررسی اثر پیش درمانی بر حافظه فضایی و یادگیری موش‌های آلزایمری با مدل STZ بوده است.

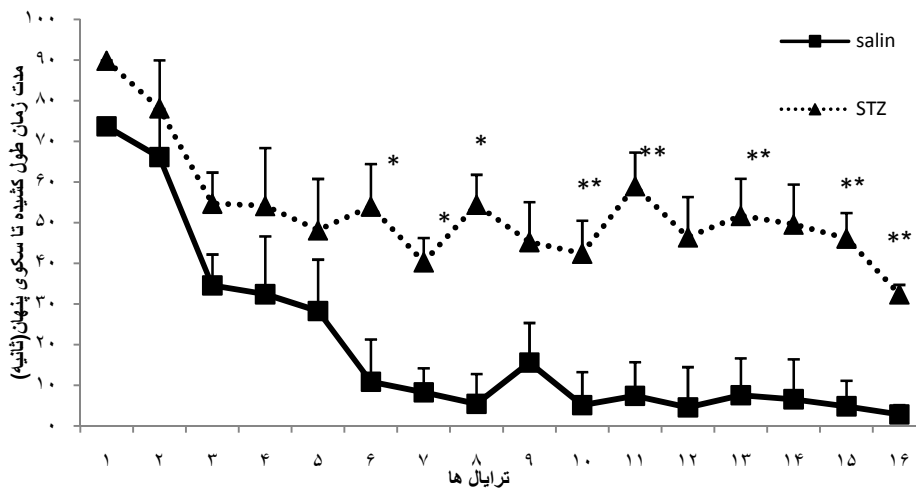
فرمالین ۱۰٪ فیکس و برش‌های کرونال از منطقه بطن‌ها تهیه زیر میکروسکوپ بررسی شد. داده‌های مربوط به کانول‌گذاری درست جهت آنالیز آماری استفاده شد.

با آزمون کولموگروف اسمیرنوف نشان داده شد که داده‌های مربوط به مدت سپری شده در منطقه هدف و نیز زمان طول کشیده تا سکوی پنهان دارای توزیع نرمال دارد (همگی $P > 0.05$) لذا از آزمون T- student، آنالیز واریانس One Way ANOVA و repeated measure ANOVA برای تعیین تفاوت برون گروهی و درون گروهی بین تریال‌ها استفاده و سطح معنی‌داری ($p < 0.05$) در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج آزمایش اول ما نشان داد که در گروه کنترل از تریال اول به شانزدهم کم مدت لازم و مسافت طی شده تا سکوی پنهان کاهش معنی‌داری یافت ($p = 0.05$) (تصویر ۱)

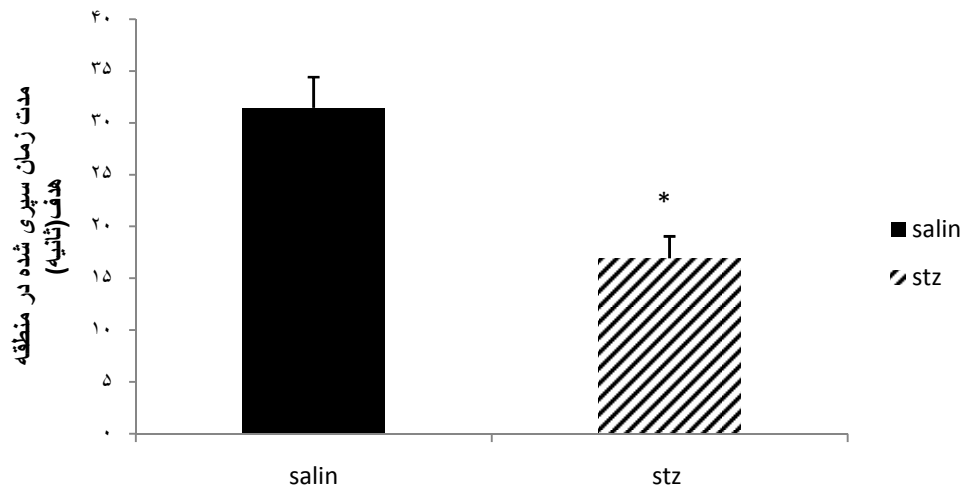
یک سکوی نجات با ارتفاع ۲۵ سانتیمتر در یکی از چهار قسمت قرار می‌گیرد به طوری که بین ۲ تا ۳ سانتیمتر زیر سطح آب واقع می‌شود و از بیرون قابل رویت نیست. ماز دراتاقی قرار می‌گیرد که در آن علایم فضایی مختلفی که در طول آزمایشات بر روی دیوارهای اتاق ثابت بوده و برای حیوان داخل ماز قابل رویت باشد. این ماز آبی از طریق دوربین ردیاب که در بالای مرکز ماز آبی قرار گرفته است مانیتور شده و از طریق کامپیوتر، اطلاعات مربوط به آزمایش در حال انجام، ذخیره و سپس با نرم‌افزار اختصاصی "Ethovision 7 Noldus" با توانایی ثبت و آنالیز فیلم از رفتار حیوان پردازش شده و به داده‌های مورد نیاز تبدیل شد. پروتکل مورد استفاده در ماز آبی موریس ۳ روزه، هر روز شامل ۲ بلوک و هر بلوک شامل ۴ تریال و هر تریال ۹۰ ثانیه با فاصله زمانی ۲۰ دقیقه بود. روز سوم تست حافظه prob و تست بینایی انجام شد. پس از اتمام آزمایش‌ها جهت اطمینان از صحت کانول‌گذاری، ۵ میکرولیتر متیلن بلو تزریق و مغز کلیه حیوانات جدا و در



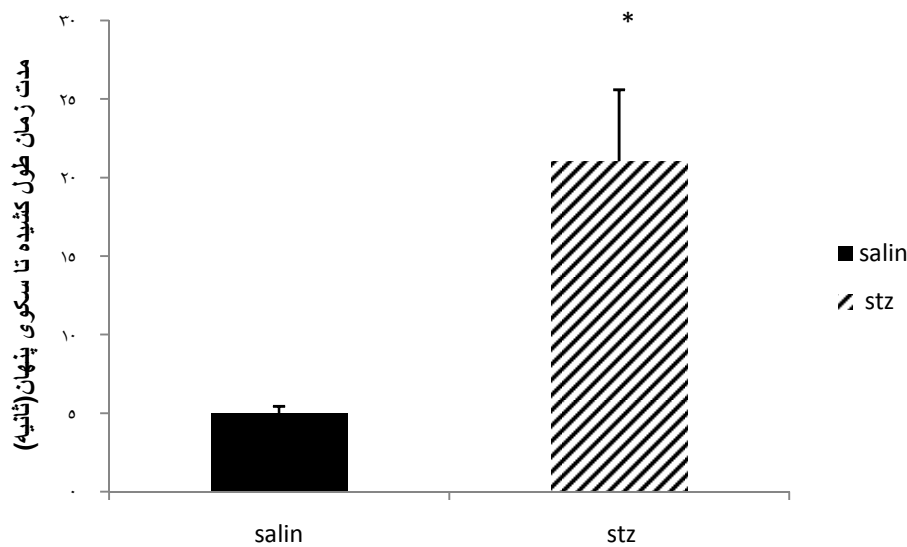
تصویر ۱: مقایسه مدت زمان سپری شده جهت یافتن سکوی پنهان طی ۱۶ تریال بین موش‌های دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین و موش‌های دریافت‌کننده سالیین نشان داد، در تریال‌های ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۳، ۱۵، ۱۶ و تریال‌های ۱۰، ۱۱، ۱۳، ۱۵، ۱۶ با $P < 0.05$ نسبت به سالیین افزایش معنی‌دار دیده شد.

کاهش یافت (تصویر ۲)

هم‌چنین در گروه تیمار شده با STZ در مقایسه با گروه سالیین، مدت سپری شده در منطقه هدف به‌طور معنی‌دار



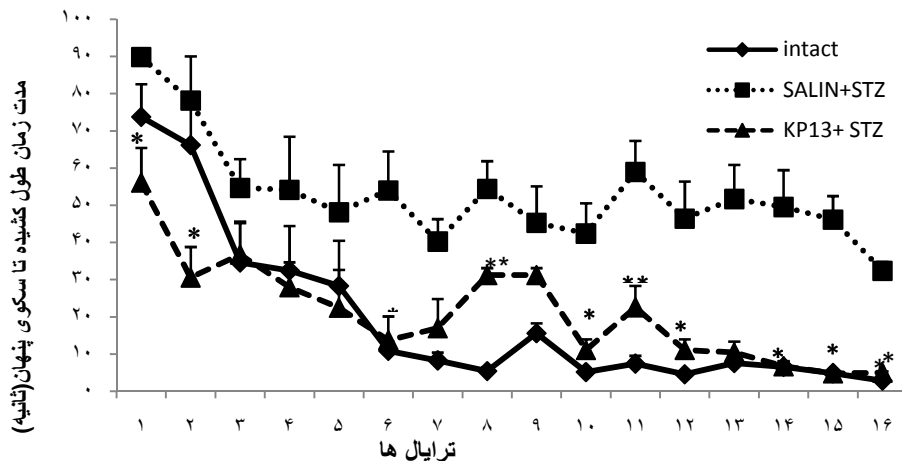
تصویر ۲: مقایسه مدت زمان سپری شده در منطقه دارای سکوی پنهان بین دو گروه تیمار شده با STZ و سالین در تست حافظه prob. نمودار نشان می‌دهد کاهش معنی‌داری در مدت زمان سپری شده در منطقه هدف این گروه نسبت به گروه salin دیده می‌شود ($P=0/005^*$)



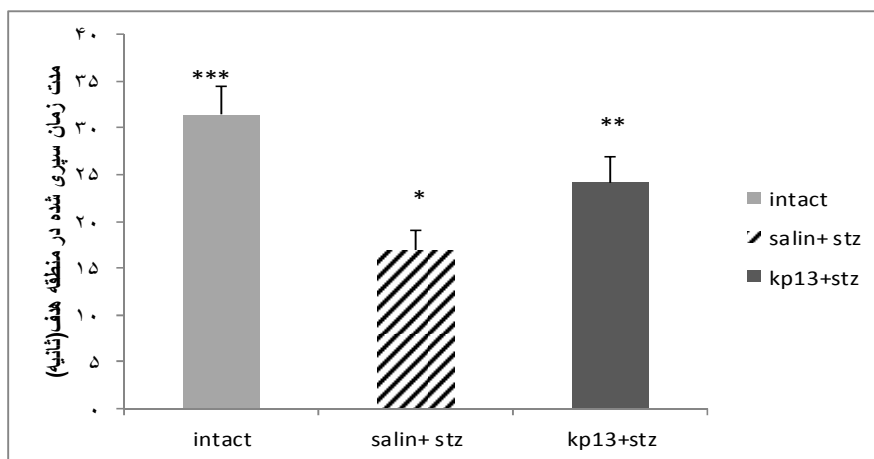
تصویر ۳: مقایسه بین دو گروه که تیمار شده با STZ و گروه دیگر که حلال STZ یا سالین را دریافت کرد و نشان می‌دهد افزایش معنی‌داری در مدت زمان طول کشیده جهت رسیدن به سکوی پنهان این گروه نسبت به گروه دریافت‌کننده salin دیده می‌شود ($P=0/00034^*$).

هم‌چنین در گروه STZ+KP₁₃ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده STZ+Salin از تریال اول به شانزدهم بتدریج مدت لازم و مسافت طی شده تا سکوی پنهان کاهش معنی‌دار پیدا کرد ($p=0/005$) (تصویر ۴). گروه دریافت‌کننده STZ+KP₁₃ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده STZ+Salin در مدت کوتاه‌تری به سکوی پنهان رسیدند ($P=0/0034$) (تصویر ۵).

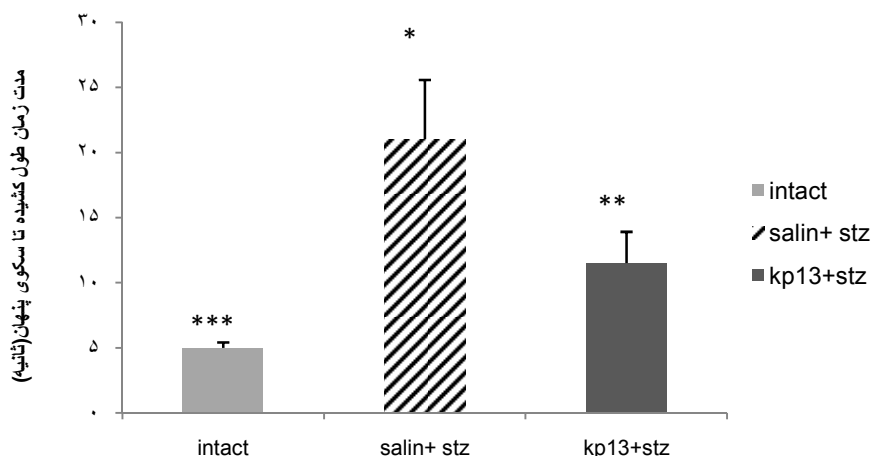
اما بین گروه‌های آزمون شده از نظر سرعت شنا تفاوت معنی‌داری دیده نشد که نشان‌دهنده یادگیری و اکتساب موفقیت‌آمیز حیوانات در جستجوی فضایی بود ($p=0/388$). این در حالی است که در گروه تیمار شده با STZ در مقایسه با گروه سالین، زمان رسیدن به سکوی پنهان به‌طور معنی‌دار افزایش یافت (تصویر ۳).



تصویر ۴. مدت زمان طول کشیده تا یافتن سکوی پنهان در میان سه گروه نشان می‌دهد که طی ۱۶ تربال اکتساب بطور معنی‌داری پیش‌درمانی با KP_{13} نسبت به گروه سالین در حیوانات آلزایمری سبب کاهش مدت زمان رسیدن به سکوی پنهان شد ($P < 0.05$ *) ($P < 0.01$ **).



تصویر ۵. همان‌گونه که شکل نشان می‌دهد افزایش معنی‌داری در مدت زمان سپری شده در منطقه هدف در گروه پیش‌درمانی با KP_{13} نسبت به گروه سالین در حیوانات آلزایمری دیده می‌شود ($P < 0.05$ **).



تصویر ۶: همان‌گونه که شکل نشان می‌دهد کاهش معنی‌داری در مدت زمان سپری شده تا یافتن سکوی پنهان در گروه پیش‌درمانی با KP_{13} نسبت به گروه سالین در حیوانات آلزایمری دیده می‌شود ($P < 0.034$ **).

افزایش تجمع پلاک آمیلوئید بتا و افزایش فسفریله شدن پروتئین‌های تائو همراه خواهد بود (۲۵).

بر پایه نتایج مطالعه، پیش‌درمانی با کیس‌پتین-۱۳ به طور معنی‌دار کاستی حافظه و یادگیری ناشی از استرپتوزوسین را بهبود می‌بخشد. با توجه به تازگی مطالعه تاکنون اثر این نوروپپتید در الگوی آرایمر بررسی نشده‌است. از مطالعات مشابه در راستای تایید نتایج ما می‌توان به مطالعه Javed و همکاران اشاره کرد. آنها اثر ضد اکسیدانی ویتامین P را بر کارایی استرپتوزوسین بررسی کردند که نتایج مبین تخریب حافظه ناشی از STZ و بهبود عملکرد حافظه در گروه‌های آرایمری دریافت‌کننده ویتامین P از راه بهبود سیستم کولی‌نرژیک و مهار روندهای التهابی بوده‌است (۱۳).

همچنین، در سال ۲۰۱۲ آکیکو و همکاران طی مطالعه‌ای نشان دادند که تزریق آنالوگ طولانی اثر انسولینی در بهبود عملکرد موش‌های تیمار شده با STZ اثر مثبت دارد (۲۲).

Telegdy و همکاران در سال ۲۰۱۳ گزارش کردند که تزریق KP₁₃ داخل بطن جانبی راست مغز موجب افزایش یادگیری احترازی غیرفعال و حافظه می‌شود (۱۷).

مکانیسم اثر این پپتید در تخفیف اختلال حافظه ناشی از استرپتوزوسین ناشناخته است. چون گیرنده KP از راه پروتئین G از نوع Gαq/11، سبب افزایش کلسیم سیتوزولی می‌شود و افزایش در کلسیم داخل سلولی در سلول‌های پیش سیناپسی به‌طور بنیادی می‌تواند سبب تنظیم رهایش گلوتامات از انتهای پیش سیناپسی شود. همین‌طور موجب فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی MAP کینازها و ERK شده و در نهایت سبب تسهیل پاسخ‌های سیناپسی و افزایش توان سیناپسی در هیپوکمپ می‌شود. از سوی دیگر ERK از راه فسفریله کردن پروتئین‌هایی مانند کانال‌های پتاسیمی، سیناپسین گیرنده‌های NMDA و AMPA می‌تواند منجر به افزایش پتانسیل طولانی مدت (LTP) شود (۲۰).

جالب توجه است که رهایش KP توسط پلاک‌های آمیلوئیدی برانگیخته می‌شود تا این پپتید روند جبرانی برای رویارویی با عوارض سمی پلاک‌های آمیلوئیدی را آغاز کند (۲۱). نتایج جالب میلتون نشان داد که در صورت سرکوب بیان ژن یا

با آزمون آنالیز واریانس One Way ANOVA نشان داده شد که با اطمینان ۹۹٪ و خطای کمتر از ۱٪ تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین مدت سپری شده در منطقه هدف بین گروه‌های دیده می‌شود ($P=0/005$). به‌طوری‌که گروه دریافت‌کننده STZ+KP₁₃ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده STZ+Salin مدت بیشتری را در منطقه هدف که سکو در آن پنهان بود، سپری کردند ($P=0/005$) (تصویر ۶).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که تزریق درون بطنی STZ منجر به کاهش یادگیری و حافظه فضایی در مقایسه با کنترل می‌شود. و در توافق با یافته‌های پیشینی است که نشان داده‌بوند استرپتوزوسین سبب تخریب حافظه و یادگیری می‌شود (۱۵-۱۳).

یافته‌های قبلی نشان می‌دهد که استرپتوزوسین توان کاهش رهایش استیل کولین را دارد (۲۲). این نوروترانسمیتر یکی از نوروترانسمیترهای مهم شکل‌گیری حافظه است و کاهش میزان مغزی آن یکی از تئوری‌های نیرومند شکل‌گیری آرایمر است (۲۳). تزریق درون بطنی استرپتوزوسین فعالیت استیل کولین استراز را افزایش و منجر به تجزیه استیل کولین می‌شود. از STZ موجب تنظیم کاهشی رسپتورهای نیکوتینی شده و با اختلال در متابولیسم منابع انرژی تولید استیل کولین را کاهش می‌دهد (۲۳). همچنین، استرپتوزوسین با افزایش استرس اکسیداتیو می‌تواند موجب التهاب و آغاز پیام‌رسانی درون نورونی به سمت پیدایش پلاک‌های آمیلوئیدی شود (۱۶). سبب رونویسی عامل هسته‌ای کاپا B (NF- B) می‌شود که نقش تنظیمی در بیان ژن‌های پیش التهابی در روند التهابی و ایجاد اختلال نورونی دارد و با ایجاد اختلال در کارکرد میتوکندری، تولید رادیکال‌های آزاد و مهار پمپ کلسیم موجب آغاز روند مرگ سلولی می‌شود (۲۴). از سوی دیگر استرپتوزوسین با القای مقاومت انسولینی در مغز موجب اختلال در پیام‌رسانی انسولین می‌شود. بطور مثال در هیپوکمپ سبب کاهش بیان ژن رسپتور انسولینی و آنزیم تجزیه‌کننده انسولین می‌شود که سرانجام این وضعیت با

KP شاید بتواند در درمان اختلال شناختی بیماران دچار فراموشی یا آلزایمر بکار رود. از سوی دیگر با در نظر گرفتن نقش مهم و دیرین این پپتید به عنوان ضدتمتاستاز در بدخیمی‌های ملانوم و پستان (۲۷) در کارآزمایی بالینی می‌توان این دارو را از نظر اثر بر توان شناختی تاحدودی ایمن دانست، هر چند مطالعات بیشتری با در نظر گرفتن دوزهای متفاوت و تعامل نوروترانسمیتر می‌تواند مفید باشد. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی ندارند.

استفاده از آنتی‌بادی در برابر KP اثر سمی پپتیدهای آمیلوئیدی افزایش معنی‌دار می‌یابد (۲۱ و ۲۶) بنابراین، با توجه به یافته‌های این پژوهش و بررسی‌های پیشین، KP از راه افزایش نوروترانسمیترهای مهمی چون استیل‌کولین، گلوتامات یا مداخله در آبشار التهابی پلاک‌های آمیلوئیدی منجر به افزایش حافظه بشود، که این مهم نیاز به بررسی بیشتری دارد. اهمیت بالینی این مطالعه ارائه شواهدی مبتنی بر این است که

منابع

1. Vivek Kumar Sharma. Experimental models for Alzheimer disease: a mechanistic view. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2010; 1: 13-22.
2. Zilka N, Novak A. The tangled story of Alois Alzheimer. *Bratislav Lek Listy* 2006; 107: 343-345.
3. Zilka N, Ferencik M, Hulin I. Neuroinflammation in Alzheimer's disease; protector or promoter? *Bratislav Lek Listy* 2006; 107: 374-383.
4. Leon D, Desanti S, Zinkowski R, Mehta P D, Pratico D, Segal S. MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of internal medicine* 2004; 256: 205-223.
5. Adlard PA, James SA, Bush AI, Masters C.L. Beta-Amyloid as a molecular therapeutic target in Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45: 293-304.
6. Smith F, Green N, Frank M, LaFerla. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease: Recent advances gained from genetically modified animals. *Cell Calcium* 2005; 38: 427-437.
7. Reisberg R, Borenstein J, Salob SP. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 9-15.
8. Rubin EH, Morris JC, Berg L. The progression of personality changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 721-725.
9. Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 257-263.
10. Knopman DS, Chui H, Corey-Bloom J. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
11. McIlroy S, Craig D. Neurobiology and genetics of behavioural syndromes of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 2004; 1: 135-142.
12. Kumar A, Dogra S and Parkash A. Neuroprotective Effects of *Centella asiatica* against Intracerebroventricular Colchicine Induced Cognitive Impairment and Oxidative Stress. *International Journal of Alzheimer's disease* 2009; 2009: 1-8.
13. Javad H, Khan MM, Ahmad A, Vaibhav K, Ahmad ME, Khan A, Ashafag M, Islam F, Siddigui MS, Safhi MM, Islam F. Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type. *Neuroscience* 2012; 210: 340-352.
14. Labak M, Foniok T, Kirk D, Rushforth D, Tomanek B, Jasin'ski A, Grieb P. Metabolic changes in rat brain following ICV injections of streptozotocin: a model of sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neurochir Suppl* 2010; 106: 177-181.
15. Ishrat T, Parveen K, Khan MM, Khuwaja G, Khan MB, Yousuf S, Ahmad A, Shrivastav P, Islam F. Selenium prevents cognitive decline and oxidative damage in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Brain Res* 2009; 1281: 117-127.
16. Sikovic -Petrisic M, Knezovic A, Hoyer S, Riederer P. What have we learned from the streptozotocin-induced animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies in Alzheimer's research. *J Neural Transm* 2013; 120: 233-252.
17. Telegdy G, Adamik A. The action of kisspeptin-13 on passive avoidance learning in mice. Involvement of transmitters. *Behav Brain Res* 2013; 243: 300-305.
18. Mi WL, Mao-Ying QL, Liu Q, Wang XW, Li X, Wang YQ, Wu GC. The distribution of kisspeptin and its receptor GPR54 in rat dorsal root ganglion and up-regulation of its expression after CFA injection. *Brain Res Bull* 2009; 78: 254-260.
19. Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin Signaling in the Brain. *Endocr Rev* 2009; 30: 713-743.
20. Arai AC. The role of kisspeptin and GPR54 in the hippocampus. *Peptides* 2009; 30: 16-25.
21. Milton N, Chilumuri A, Rocha-Ferreira E, Necessian A, Ashioti M. Kisspeptin Prevention of Amyloid- β Peptide Neurotoxicity in Vitro. *ACS Chemical Neuroscience* 2012; 3: 706-719.
22. Shingo AS, Kanabayashi T, Kito S, Murase T. Intracerebroventricular administration of an insulin analogue recovers STZ-induced cognitive decline in rats. *Behav Brain Res* 2013; 241: 105-111.
23. Tota S, Pradeep Sh, Chandishwar N. Improvement of brain energy metabolism and cholinergic functions contributes to the beneficial effects of silibinin against

- streptozotocin induced memory impairment. Behavioural Brain Research 2011; 221: 207–215.
24. Saxena G, Patro I, Nath CH. ICV STZ induced impairment in memory and neuronal mitochondrial function: A protective role of nicotinic receptor. Behavioural Brain Research 2011;224: 50–57
25. Salkovic-Petrisic M, Tribl F, Schmidt M, Hoyer S, Riederer P. Alzheimer-like changes in protein kinase B and glycogen synthase kinase-3 in rat frontal cortex and hippocampus after damage to the insulin signaling pathway. Journal of Neurochemistry 2006; 96: 1005-1015.
26. Chilumuri A, Ashioti M, Nercessian A, Milton N. Immunolocalization of Kisspeptin Associated with Amyloid- β Deposits in the Pons of an Alzheimer's Disease Patient. Journal of Neurodegenerative Diseases 2013; 2013: 1-11.
27. Olaniyan O.T, Meraiyebu AB, Auta KB, Dare JB, Anjorin YD, Shafe MO. Kisspeptin System: A Multi-Homeostatic System. IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences 2013; 5:87-101.

Effects of Kiss Peptin13 on Spatial Memory in Streptozotocin-induced Alzheimer's Disease (AD) in Rats

Yazdani H(MSc)¹- Soltani Tehrani B (MD)^{2,3}- *Babaei P(PhD)^{1,2}

*Corresponding Address: Department of Physiology, Faculty of Medicine, Guilan University Complex, Rasht, Iran

Email: p_babaei@gums.ac.ir

Received: 21 Sep/2014 Accepted : 22 Nov/2014

Abstract

Introduction: Experimental models mimicking the Alzheimer's disease (AD) in humans are important for testing the novel therapeutic approaches in its treatment. Previous studies have shown that kisspeptin, a new neuropeptide can reduce the secretion of A β from the cultured cells. However, the involvement of kisspeptin13 in hippocampal dependent learning and memory processes has not been studied yet.

Objectives : The aim of this study was to investigate the effects of kisspeptin13 on cognitive functions in Streptozotocin-induced AD in male rats.

Materials and Methods: Thirty two male Wistar rats weighing (20 \pm 200) gr were divided into 4 groups: control, STZ (3mg/kg, ICV), saline+ STZ, kp2 μ g, ICV)+ STZ. For induction of AD, STZ(3mg/kg) was administered bilaterally into the lateral ventricles . All rats were tested for spatial learning and memory in the morris water maze task

Results: The results showed that STZ significantly impaired both acquisition and retrieval of spatial memory (p<0.05). On the other hand, animals receiving pretreatment of Kp demonstrated significant decrease in time and distance to find the platform in the training and probe test (p=0.034).

Conclusion: An icv injection of STZ resulted in a significant decline in spatial learning and memory and pre-treatment with kp can enhance spatial learning and memory. The results show that kpmight be a neuroprotective factor against AD in STZ- induced rat model.

Conflict of interest: non declared

Key words: Alzheimer Disease/kisspeptin13, Rat/ learning/ spatial memory

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 93, Pages: 54-62

Conflict of interest: non declared: Yazdani H, Soltani Tehrani B, Babaei P. Effects of Kiss Peptin13 on Spatial Memory in Streptozotocin-induced Alzheimer's Disease (AD) in Rats. J of Guilan University of Med Sci 2015; 24(93):54-62. [Text in Persian]

1. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2. Cellular and Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

3. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Guilan University Complex, Rasht, Iran