



Caspase inhibition in neuroinflammation induced by soluble β amyloid monomer, protects cells from abnormal survival and proliferation, via attenuation of NF κ B activity

Azadeh Abdi¹, Fatemeh Mohagheghi¹, S. Homayoon Sadraie², Leila Dargahi¹, Leila Khalaj¹, Abolhassan Ahmadiani^{1*}

1. Dept. Pharmacology, Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Dept. Anatomy, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 18 May 2010

Accepted: 24 July 2010

Abstract

Introduction: Evidence suggests that neuronal apoptosis in neurodegenerative diseases is correlated with inflammatory reactions. The beneficial or detrimental role of apoptosis in neuroinflammation is unclear. Elucidating this question may be helpful in management of neurodegenerative diseases. Since TNF- α is able to induce apoptosis as well as increased viability of the cells by activation of caspases or NF- κ B, respectively, the question is what will happen if the balance between the two pathways is disturbed by inhibition of apoptosis.

Methods: In this study, we used β -amyloid peptide (soluble A β monomer) injection into the Wistar male rat prefrontal cortex for induction of neuroinflammation in the hippocampus. Levels of TNF- α and caspase-3 were determined via western blot analysis. Using chronic intracerebroventricular administration of caspase inhibitors, z-VAD-fmk and z-DEVD-fmk, we inhibited apoptosis. Exploring consequences of apoptosis inhibition, activity of NF- κ B was evaluated via western blotting.

Results: After β -amyloid peptide injection we observed an increase in TNF- α and caspase3 as an inflammatory cytokine and apoptotic marker, respectively ($P < 0.001$ and $P < 0.0001$, respectively). As a consequences of apoptosis inhibition, nuclear NF- κ B was decreased and cytosolic NF- κ B was increased and these changes were significant compared to A β -injected group ($P < 0.001$ and $P < 0.05$, respectively).

Conclusion: Caspase inhibition as an initiator of apoptosis, probably by attenuation of NF- κ B activity, protect cells from abnormal survival and proliferation.

Key words: neuroinflammation, apoptosis, NF- κ B, caspase-3, cell proliferation

*Corresponding author e-mail: aahmadiani@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

مهار کاسپاز طی التهاب عصبی القا شده توسط محلول مونومر آمیلوئید بتا (A β)، از طریق کاهش فعالیت NF κ B، سلولها را در قبال افزایش غیر طبیعی توان زیستی و تکثیرشان حفاظت می کند

آزاده عبدی^۱، فاطمه محقق^۱، سید همایون صدرایی^۲، لیلا درگاهی^۱، لیلا خلج^۱، ابوالحسن احمدیانی^{۱*}
۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۲. گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

پذیرش: ۲ مرداد ۸۹

دریافت: ۲۸ اردیبهشت ۸۹

چکیده

مقدمه: شواهد حاکی از آن است که در بیماریهای نورودژنراتیو، آپتوز با واکنشهای التهابی مقارن است. نقش بهبودبخشی و یا تخریبی آپتوز در التهاب عصبی نامعلوم است. بنابراین روشن شدن این مطلب می تواند در مدیریت بیماریهای نورودژنراتیو موثر باشد. از آنجا که TNF α می تواند هم آپتوز و هم توان زیستی سلولها را به ترتیب توسط کاسپاز و فعال شدن NF κ B القا کند، این سوال که اگر تعادل بین این دو مسیر توسط مهار آپتوز به هم بخورد چه رخ می دهد، مطرح می شود.

روشها: در این مطالعه به منظور القای التهاب عصبی در هیپوکمپ از تزریق محلول مونومر آمیلوئید بتا (A β) به کورتکس پری فرونتال رتهای نر از نژاد ویستار استفاده شد. پس از تزریق، میزان TNF α و کاسپاز ۳ توسط وسترن بلات تعیین شد. در گروهی دیگر پس از تزریق A β تجویز مزمن داخل بطنی مهار کننده های کاسپاز شامل Z-VAD-fmk و Z-DEVD-fmk به مغز به منظور مهار کاسپاز ۳ صورت گرفت. برای بررسی عواقب مهار آپتوز، فعالیت NF κ B توسط وسترن بلات ارزیابی شد.

یافتهها: پس از تزریق A β به کورتکس پری فرونتال، افزایش TNF α و کاسپاز ۳ به ترتیب به عنوان سیتوکین التهابی و مارکر آپتوز دیده شد (به ترتیب $P < 0.001$ و $P < 0.0001$). پس از مهار کاسپاز ۳، سطح NF κ B هسته ای کاهش و سطح NF κ B سیتوزولی افزایش یافت که این تغییرات از لحاظ آماری در مقابل گروهی که تنها تزریق A β داشتند معنی دار بود (به ترتیب $P < 0.001$ و $P < 0.05$).

نتیجه گیری: احتمالاً مهار کاسپاز به عنوان عامل آغازگر آپتوز، از طریق کاهش فعالیت NF κ B، سلولها را در قبال افزایش غیر طبیعی توان زیستی و تکثیرشان حفاظت می کند.

واژه های کلیدی: التهاب عصبی، آپتوز، NF κ B، کاسپاز ۳، تکثیر سلولی

مقدمه

آبشاری از واکنشهای سلولی و شیمیایی هماهنگ است. در پدیده التهاب سایتوکاینهای مختلفی تولید می شوند که با القاء بیان ژنهای ویژه ای می توانند روی سرنوشت سلول نقش داشته باشند. التهاب نورونی حاد که به دنبال سکتة یا تروما ایجاد می شود، با افزایش میزان مرگ نورونی می تواند

التهاب، پاسخ فیزیولوژیکی به انواع مختلف آسیبهای بافتی،

aahmadiani@yahoo.com

* نویسنده مسئول مکاتبات:

www.phypha.ir/ppj

وبگاه مجله: