Physiology and Pharmacology, 13 (3), 244 -252
[Fall 2009] Article in Persian

Physiology
and
Pharmacology

Effects of psychotropic drugs on nerve growth factor protein levels in the rat brain

Parichehr Hassanzadeh [1*], Anna Hassanzadeh [2]

1. Neuropsychopharmacology Research Center, Faculty of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran
2.Department of Molecular Biology, Faculty of Cellular and Molecular Sciences,
Islamic Azad University, Parand

Received: 22 Apr 2009 **Accepted: 9 Sep 2009**

Abstract

Introduction: Psychotropic drugs exert their effects, in part, by increasing neurotrophin levels in the brain. Nerve growth factor (NGF) protein levels after treatment with only a limited number of psychotropics have been determined. The present study was designed in order to evaluate the effects of acute and chronic administration of different psychotropic drugs on NGF protein levels in five brain regions including frontal cortex, hippocampus, amygdala, olfactory bulb, and brain stem.

Methods: Adult male Sprague-Dawley rats received acute or chronic (21 days) injections of desipramine, phenelzine, fluoxetine, chlordiazepoxide (10 mg/kg, each), haloperidol (1 mg/kg), and clozapine (20 mg/kg). Twenty-four hours after the last injection, NGF protein level was quantified in the dissected brain regions by using an ELISA kit.

Results: Acute administration of these drugs did not affect NGF protein levels in the brain. Chronic injections of desipramine, phenelzine, fluoxetine, haloperidol, and clozapine led to the enhancement of NGF in the frontal cortex. Desipramine, fluoxetine, phenelzine and clozapine enhanced NGF in the hippocampus. In the olfactory bulb, desipramine and fluoxetine increased NGF, whereas, phenelzine and haloperidol reduced it. NGF levels in the amygdala and brain stem were not changed by any medication. Chronic administration of chlordiazepoxide did not affect NGF protein in the brain.

Conclusion: Psychotropic drugs exert dissimilar effects on NGF protein levels in the brain. This might be indicative of their therapeutic properties and differential effects on cognitive function.

Keywords: Psychotropic drugs, Nerve growth factor, Brain, Rat.

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

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۳ (۳)، ۲۴۴ – ۲۵۲
پاییز ۱۳۸۸

اثر داروهای سایکوتروپیک بر میزان پروتئین NGF در مغز موش صحرایی

پریچهر حسن‌زاده[1*]، آنا حسن‌زاده[2]
۱. مرکز تحقیقات نوروسایکوفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران
۲. گروه بیولوژی مولکولی، دانشکده علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند

دریافت: ۲ اردیبهشت ۸۸ پذیرش: ۱۸ شهریور ۸۸

چکیده

مقدمه: داروهای سایکوتروپیک اثرات خود را تا حدودی از طریق افزایش میزان نوروتروفین‌ها در مغز اعمال می‌کنند. نظر به محدود بودن طیف مطالعات انجام شده در خصوص آنالیز پروتئین NGF در پی درمان های سایکوتروپیک، مطالعه حاضر به منظور ارزیابی اثرات تجویز حاد و مزمن داروهای سایکوتروپیک بر میزان پروتئین NGF در پنج ناحیه از مغز شامل کورتکس فرونتال، هیپوکامپ، آمیگدال، پیاز بویایی و ساقه مغز طراحی گردید.

روش‌ها: موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد Sprague-Dawley تحت تجویز حاد یا مزمن (۲۱ روز) دزیپرامین، فنلزین، فلوکستین، کلردیازپوکساید (هر یک با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، هالوپریدول (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم)، و کلوزاپین (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) قرار گرفتند. 24 ساعت پس از آخرین تزریق، میزان پروتئین NGF در نواحی جدا شده مغز با استفاده از کیت الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تجویز حاد داروهای یاد شده، اثری بر میزان پروتئین NGF در مغز نداشت. تجویز مزمن دزیپرامین، فنلزین، فلوکستین، هالوپریدول و کلوزاپین منجر به افزایش NGF در کورتکس فرونتال شد. دزیپرامین، فلوکستین، فنلزین و کلوزاپین، NGF را در هیپوکامپ افزایش دادند. در پیاز بویایی؛ دزیپرامین و فلوکستین NGF را افزایش، در حالی که فنلزین و هالوپریدول موجب کاهش نوروتروفین مذکور شدند. هیچ یک از داروها میزان NGF را در آمیگدال و ساقه مغز تغییر ندادند. تجویز مزمن کلردیازپوکساید، اثری بر میزان پروتئین NGF در مغز نداشت.

نتیجه‌گیری: داروهای سایکوتروپیک اثرات متفاوتی بر میزان پروتئین NGF در مغز اعمال می‌کنند. این امر ممکن است با ویژگی درمانی این داروها و اثر آنها بر عملکرد شناختی مرتبط باشد.

واژه‌های کلیدی: داروهای سایکوتروپیک، فاکتور رشد عصبی، مغز، موش صحرایی.

مقدمه

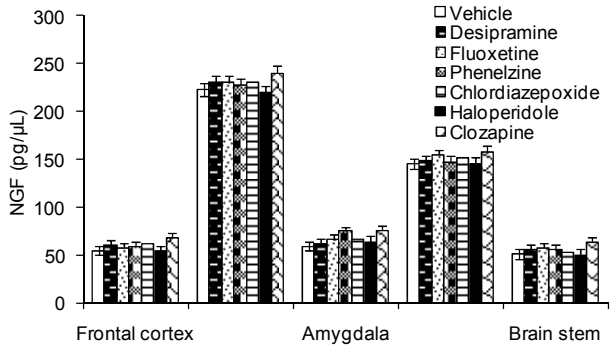
اثر درمان‌های سایکوتروپیک بر سیستم‌های نوروترانسمیتری سروتونین و نوراپی نفرین در مغز به خوبی شناخته شده‌است [۱۲، ۳۲]. از آنجایی که اثر درمانی این عوامل وابسته به تجویز مزمن می‌باشد، لذا افزایش میزان نوراپی نفرین و سروتونین به تنهایی نمی‌تواند توجیه کننده اثربخشی آنها باشد. از همین رو طی سال‌های اخیر، احتمالات دیگری شامل اثر این روش‌های درمانی بر روندهای تطابقی آهسته و مسیرهای نشانه‌پردازی داخل سلولی مد نظر قرار گرفته‌است [۲۱، ۳۴]. طی دهه گذشته، مواردی مانند افزایش نورون زایی (neurogenesis)، انعطاف‌پذیری نورونی (neuronal plasticity)، و محافظت از نورون‌ها، بخش عمده مطالعات مرتبط با اختلالات روانی همراه

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: pari_has@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

با آسیب‌های پیش رونده مغزی مانند اسکیزوفرنی، اختلال دو قطبی، و افسردگی ماژور را به خود اختصاص داده‌اند [۲۲، ۲۳]. در همین راستا، نوروتروفین‌ها (neurotrophins) شامل فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (brain-derived neurotrophic factor; BDNF)، فاکتور رشد عصبی (nerve growth factor; NGF)، نوروتروفین- ۳ (neurotrophin-3) و قابلیت آنها در تنظیم انتقالات عصبی و افزایش انعطاف پذیری نورونی مورد توجه قرار گرفته‌است [۲۴، ۳۱]. تحقیقات نشان داده‌اند که نوروتروفین‌ها اثرات محافظتی قابل توجهی در شرایط پاتولوژیک اعمال می‌کنند. این امر به ویژه در بیماری‌های روانی و نورودژنراتیو حائز اهمیت می‌باشد [۱۹، ۳۵]. طی مطالعه‌ای که توسط Manev و همکاران انجام شد، داروهای ضدافسردگی به واسطه اثرات نوروتروفیک موجب بهبود پردازش اطلاعات در شبکه‌های نورونی شدند [۲۵]. در ضمن، نتایج مطالعات پایه و بالینی نشان داده‌اند که اختلال عملکرد NGF یا BDNF منجر به بروز سندرم اسکیزوفرنیک یا حداقل برخی از تظاهرات آن می‌گردد [۹، ۱۳]. بنابر گزارشات، مناطق مختلفی از مغز بیماران افسرده شامل هیپوکامپ، کورتکس فرونتال و آمیگدال دچار آتروفی می‌شوند. این امر به موازات کاهش بیان فاکتورهای نوروتروفیک مانند NGF صورت می‌گیرد. یادآور می‌شود NGF پروتئینی است که نقش مهمی در رشد، نوسازی (remodeling)، سیناپس زایی (synaptogenesis)، و پایداری دندریت‌ها و آکسون‌ها در نورون‌های قشر مغز و هیپوکامپ ایفا می‌کند [۴، ۳۹]. به طور کلی، فرضیه نوروتروفیک افسردگی مبین این نکته است که علت بروز افسردگی و همچنین مکانیسم اثر داروهای ضدافسردگی تا حدودی می‌تواند ناشی از تحت‌تاثیر قرار گرفتن مسیرهای مرتبط با نوروتروفین‌ها باشد. این مورد موجب شده‌است تا اثر دسته‌های مختلف داروهای ضدافسردگی بر میزان نوروتروفین‌ها مورد ارزیابی قرار گیرد [۲۸، ۲۹]. در همین راستا، Vinay و همکارانش اثرات متفاوت داروهای ضد سایکوز تیپیک و آتیپیک را بر بیان NGF در کورتکس و هسته بازالیس (nucleus basalis) موش صحرایی گزارش نموده‌اند [۳۹]. با این وجود، طیف مطالعات مربوط به آنالیز میزان پروتئین NGF در نواحی مختلف مغز در پی درمان‌های سایکوتروپیک، در مقایسه با تحقیقات انجام شده در خصوص BDNF، بسیار محدودتر می‌باشد. لذا مطالعه حاضر طراحی گردید تا طی آن اثرات تجویز حاد و مزمن داروهای ضدافسردگی، ضدسایکوز، و ضداضطراب بر میزان پروتئین NGF در پنج ناحیه از مغز موش صحرایی شامل کورتکس فرونتال، هیپوکامپ، آمیگدال، پیاز بویایی، و ساقه مغز مورد ارزیابی قرار گیرد.

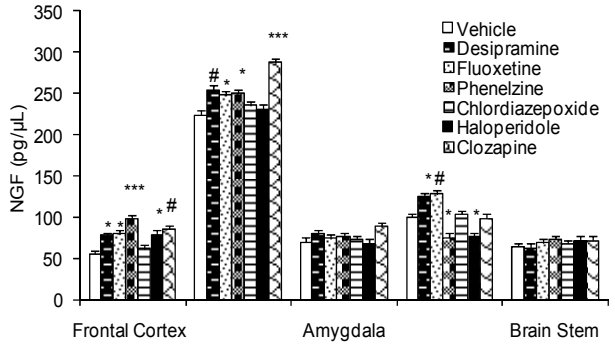
مواد و روش‌ها

در پژوهش حاضر، موش‌های صحرایی نر بالغ (۲/۵-۳ ماهه) از نژاد Sprague-Dawley در محدوده وزنی ۲۵۰- ۳۰۰ گرم که به طور تصادفی انتخاب شده بودند، مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات تحت دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت کنترل شده و دوره روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته به صورت جفت در قفس‌های پلی کربنات نگهداری شده و دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. کلیه مراحل تحقیق بر اساس دستورالعمل‌های انستیتو ملی بهداشت (National Institute of Health; NIH) انجام گردید. جهت انتخاب دوز داروها و دوره درمان، مطالعاتی مد نظر قرار گرفتند که قبلا" اثر داروهای مربوطه را بر NGF mRNA و BDNF مورد ارزیابی قرار داده بودند (۱، ۳، ۹، ۳۹). تزریق زیر جلدی داروها به صورت حاد (یک روز) و مزمن (۲۱ روز) به گروه‌های ۷ تایی از حیوانات به شرح ذیل انجام شد: داروی ضدافسردگی سه حلقه‌ای؛ دزیپرامین هیدروکلراید (Sigma، سوئیس) ۱۰میلی گرم/کیلوگرم، مهار کننده اختصاصی بازجذب سروتونین؛ فلوکستین هیدروکلراید (Anawa، سوئیس) ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، مهار کننده مونوآمین اکسیداز؛ فنلزین سولفات (Sigma، سوئیس) ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، داروی بنزودیازپینی؛ کلردیازپوکساید هیدروکلراید (Sigma، سوئیس) ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، و داروی ضدسایکوز تیپیک؛ هالوپریدول هیدروکلراید (Tocris، سوئیس) 1 میلی‌گرم/کیلوگرم در محلول استریل سالین ۰/۹ در صد حل شدند. داروی ضدسایکوز آتیپیک؛ کلوزاپین (Tocris، سوئیس) ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در حجم اندکی از اسید استیک حل شد و pH محلول توسط NaOH ۱۰ نرمال در ۵/۲ تنظیم شده و سپس با نرمال سالین به حجم نهایی رسانده شد. یادآور می‌شود در تجویز حاد یا مزمن داروها، گروه‌های کنترل دریافت کننده حامل دارو نیز در نظر گرفته شدند (n = 7/ گروه). جهت اندازه‌گیری NGF؛ ۲۴ ساعت پس



شکل ۱- اثر تجویز حاد داروهای سایکوتروپیک بر میزان پروتئین NGF در مغز. تزریق زیر جلدی داروهای ضد افسردگی، ضد اضطراب، و ضد سایکوز به مدت یک روز، در مقایسه با گروه کنترل منجر به تغییر میزان پروتئین NGF در نواحی پنج گانه مغز نشد (P>۰/۰۵). داده‌ها به صورت Mean ± SEM ارائه شده‌اند (n=7). Pg/µL: پیکوگرم/میکرولیتر

از آخرین تزریق دارو (طی تجویز حاد یا مزمن)، سر حیوان جدا شده و مغز به سرعت از جمجمه خارج و هر یک از نواحی کورتکس فرونتال، هیپوکامپ، آمیگدال، پیاز بویایی، و ساقه مغز جدا گردید و میزان پروتئین NGF توسط کیت ساندویچ الایزا با توجه به دستورالعمل کارخانه سازنده (Millipore) مورد سنجش قرار گرفت. به طور خلاصه، هر یک از نواحی مغز در محلول بافر فسفات (PBS) با ۱ میلی مولار فنیل متیل سولفونیل فلوراید (PMSF) و ۱ میلی مولار اتیلن گلیکول بیس (۲- آمینواتیل اتر) -N'،N'،N،N- تترااستیک اسید (EGTA) هموژنیزه گردید (1:10 w/v). نمونه‌ها به نسبت ۱ به ۲ رقیق شده و در پلیت های ۹۶ چاهکی مسطح به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شدند. سپس پلیت‌ها توسط رقیق کننده چهار بار شستشو داده شدند و انکوباسیون با آنتی بادی مونوکلونال ضد NGF خرگوش که به نسبت ۱ به ۱۰۰۰ رقیق شده بود، به مدت ۳ ساعت در دمای اطاق انجام شد. پس از شستشو، دومین انکوباسیون با آنتی بادی ضد خرگوش کونژوگه شده با پراکسیداز که به نسبت ۱ به ۱۰۰۰ رقیق شده بود، به مدت ۱ ساعت در دمای اطاق انجام شد. پس از افزودن streptavidin، سوبسترا، و محلول متوقف کننده، میزان NGF در طول موج ۴۵۰ نانومتر با استفاده از منحنی استاندارد که ارتباط بین دانسیته نوری و غلظت NGF را نشان می‌داد (محدوده غلظت NGF: ۷/۸- ۵۰۰ پیکوگرم)، تعیین گردید. میزان پروتئین تام توسط روش لوری (Lowry's method) اندازه‌گیری شد که طی آن از آلبومین سرم به عنوان استاندارد استفاده گردید [۱۸].



شکل ۲- اثر تجویز مزمن داروهای سایکوتروپیک بر میزان پروتئین NGF در مغز. تجویز زیر جلدی داروها به مدت ۲۱ روز، اثرات متفاوتی بر میزان پروتئین NGF در نواحی مغز اعمال نمود. آمیگدال و ساقه مغز جزو نواحی در مغز بودند که محتوای NGF آنها تحت تاثیر هیچ یک از داروهای تجویز شده قرار نگرفت (P>۰/۰۵). کلردیازپوکساید تنها دارویی بود که طی تجویز مزمن نیز اثری بر میزان NGF مرکزی نداشت (P>۰/۰۵). داده‌ها به صورت Mean ± SEM ارائه شده‌اند (n=7). *P<0.05, #P<0.01, ***P<0.001

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه (one-way ANOVA) استفاده شد و P<۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

تجویز حاد داروهای یاد شده منجر به بروز تغییر قابل توجهی در میزان پروتئین NGF در نواحی پنج گانه مغز نشد (شکل ۱، P>۰/۰۵). در تجویز مزمن داروها؛ دزیپرامین، فلوکستین، فنلزین، هالوپریدول و کلوزاپین موجب افزایش معنی‌دار پروتئین NGF در کورتکس فرونتال شدند (شکل ۲، به ترتیب: P<۰/۰۵، P<۰/۰۵، P<۰/۰۰۱، P<۰/۰۵، P<۰/۰۱). علاوه بر این؛ دزیپرامین، فلوکستین، فنلزین و کلوزاپین موجب افزایش پروتئین NGF در هیپوکامپ شدند (شکل ۲، به ترتیب: P<۰/۰۱، P<۰/۰۵، P<۰/۰۵، P<۰/۰۰۱). در پیاز بویایی؛ تجویز مزمن دزیپرامین و فلوکستین منجر به افزایش چشمگیر NGF شد (شکل ۲، به ترتیب: P<۰/۰۵ ، P<۰/۰۱)، در حالی که فنلزین و هالوپریدول میزان نوروتروفین مذکور را به طور معنی‌داری کاهش دادند (شکل ۲، P<۰/۰۵). در ارزیابی میزان NGF در آمیگدال و ساقه مغز، تفاوتی بین گروه‌های کنترل و درمان مشاهده نگردید (شکل ۲، P>۰/۰۵). تجویز حاد یا مزمن کلردیازپوکساید، تغییر قابل توجهی را در میزان پروتئین NGF در نواحی مغزی القا ننمود (شکل‌های ۱ و ۲، P>۰/۰۵).

بحث

اثر درمان های سایکوتروپیک بر میزان نوروترانسمیترها در مغز، از سال‌ها پیش مطرح بوده است. طی دهه اخیر، اثر این عوامل بر انعطاف پذیری سلولی (cellular resilience) و مسیرهای نشانه‌پردازی داخل نورونی مورد بحث و بررسی قرار گرفته است [۲۵، ۳۴]. کشف این نکته که داروهای سایکوتروپیک از نورون‌ها محافظت نموده و نوروژنز را القا می‌کنند، افق جدیدی را جهت پی بردن به علل بیماری‌های عصبی- روانی و همچنین راهکارهایی جهت بهبود آنها گشوده است. نقش نوروتروفین‌ها در عملکرد داروهای ضدافسردگی قبلا" گزارش شده و به عنوان یک مکانیسم اثر به نسبت جدید، توجه بسیاری را برانگیخته است [۹، ۳۵]. در مطالعه حاضر، اثرات تجویز حاد و مزمن داروهای سایکوتروپیک بر میزان پروتئین NGF در پنج ناحیه از مغز موش صحرایی مورد ارزیابی قرار گرفت. بر اساس نتایج؛ تجویز مزمن داروهای ضدافسردگی شامل دزیپرامین، فلوکستین، و فنلزین که از نظر فارماکولوژیک دارای مکانیسم اثرهای متفاوتی می‌باشند، منجر به افزایش قابل ملاحظه پروتئین NGF در کورتکس فرونتال گردید (شکل ۲). بر اساس گزارشات مختلف از جمله مقاله منتشر شده توسط Banasr و همکاران، به نظر می‌رسد که کورتکس فرونتال در بروز افسردگی نقش داشته و نسبت به اثر داروهای ضداسترس و افسردگی حساس می‌باشد [۵]. در مطالعاتی که بر روی جسد بیماران مبتلا به افسردگی انجام گرفت، تغییرات سلولی و مرفولوژیک شامل کاهش تعداد سلول‌های گلیال و اندازه نورون‌های نواحی کورتیکال مشاهده گردید [۶]. تغییرات مشابهی نیز در قشر مغز جوندگان ردیابی شده‌است که به واسطه درمان مزمن با فلوکستین قابل برگشت می‌باشند [۱۶]. در شکل ۲ مشاهده می‌شود که تجویز مزمن فنلزین، در مقایسه با دزیپرامین یا فلوکستین، موجب افزایش به مراتب بیشتر پروتئین NGF در کورتکس فرونتال شده‌است. به نظر می‌رسد که فنلزین به عنوان مهار کننده متابولیسم تمامی مونوآمین‌ها، در مقایسه با داروهایی که نسبت به مونوآمین‌های خاصی انتخابی‌تر عمل می‌کنند، اثرات چشمگیرتری بر افزایش پروتئین NGF داشته باشد. در مطالعه‌ای دیگر؛ تجویز مزمن ترانیل سیپرومین که آن نیز یک مهار کننده مونوآمین اکسیداز می‌باشد، سبب افزایش پروتئین NGF در کورتکس فرونتال شده‌است [۲].

در هیپوکامپ نیز داروهای ضدافسردگی یاد شده موجب افزایش پروتئین NGF شدند (شکل ۲). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که NGF نوروژنز را در هیپوکامپ بالغ تنظیم می‌کند [۲۲]. نوروژنز در هیپوکامپ یکی از روندهای انعطاف‌پذیر است که در پاسخ به استرس یا درمان‌های ضدافسردگی فعال می‌شود [۷]. بنابر نظر Sinson و همکاران، انفوزیون مزمن NGF به درون هیپوکامپ سبب افزایش بقای نورون‌ها می‌شود [۳۳]. این در حالی است که حذف ژن NGF در موش‌های ترانس ژنیک منجر به کاهش میزان بقای سلولی در هیپوکامپ می‌گردد [۳۰]. در ضمن، داروهای ضدافسردگی میزان NGF mRNA را نیز در هیپوکامپ افزایش داده‌اند [۲۸، ۲۹]. این مورد می‌تواند مبین این نکته باشد که داروهای ضدافسردگی از طریق مکانیسم‌های وابسته به NGF در هیپوکامپ، نوروژنز را افزایش می‌دهند. البته بایستی خاطر نشان نمود که اثرات گوناگونی از داروهای ضدافسردگی بر میزان بیان ژن NGF در هیپوکامپ گزارش شده است [۱۵]. نتایج مطالعه‌ای که توسط Malberg و همکاران انجام شده است نشان می‌دهد که افزایش نوروژنز در هیپوکامپ در پی تجویز مزمن داروهای ضدافسردگی شامل مهار کننده اختصاصی بازجذب سروتونین؛ فلوکستین، مهار کننده اختصاصی بازجذب نوراپی نفرین؛ ربوکستین، و مهار کننده مونوآمین اکسیداز؛ ترانیل سیپرومین، ممکن است ناشی از توانایی این داروها در افزایش میزان پروتئین NGF در کورتکس فرونتال باشد [۲۰]. علاوه براین، افزایش میزان NGF ممکن است عملکرد هیپوکامپ را به واسطه اتصالات مستقیم از کورتکس فرونتال به هیپوکامپ یا توسط شبکه‌ای از اتصالات غیرمستقیم با آوران‌های هیپوکامپ تحت تاثیر قرار دهد [۲۲، ۲۳]. در عین حال، نقش دقیق NGF در تنظیم تکثیر سلول‌های هیپوکامپ همچنان نامشخص است. لذا به منظور رفع ابهامات موجود، انجام مطالعاتی در خصوص سنجش عواملی مانند میزان نوروژنز، LTP (long-term potentiation)، یا فعالیت الکتریکی هیپوکامپ در پی انفوزیون NGF به درون کورتکس فرونتال توصیه می گردد.

در پیاز بویایی، دزیپرامین و فلوکستین به طور معنی‌داری موجب افزایش پروتئین NGF شدند، در حالی که تزریق مزمن داروی دیگر ضدافسردگی؛ فنلزین، منجر به کاهش قابل توجه

NGF گردید (شکل ۲). به طور کلی به نظر می‌رسد اثر داروهای ضدافسردگی بر مسیرهای نشانه‌پردازی وابسته به NGF، چه به صورت مثبت و چه به طور منفی، در بروز تغییرات تطابقی در شکل‌پذیری نورونی نقش داشته‌باشد.

در شکل‌های ۱ و ۲ ملاحظه می‌شود که تجویز حاد یا مزمن داروی ضد اضطراب؛ کلردیازپوکساید، اثر قابل توجهی را بر میزان پروتئین NGFدر مقایسه با گروه کنترل اعمال نمی‌کند. با وجود اینکه اضطراب به طور موثری توسط داروهای ضدافسردگی مانند فلوکستین قابل درمان است، لیکن در اغلب موارد، عکس آن صادق نیست. به طوری که داده‌های بالینی نشان داده‌اند، بیماران مبتلا به افسردگی با اغلب بنزودیازپین‌های ضداضطراب به طور موثر درمان نمی‌شوند. با عنایت به نتایج این مطالعه، چنین به نظر می‌رسد که عدم توانایی بنزودیازپین‌ها در درمان افسردگی شاید تا حدودی ناشی از عدم تاثیر آنها بر میزانNGF مرکزی باشد.

در ارتباط با داروهای ضدسایکوز؛ در شکل ۲ مشاهده می‌شود که تجویز مزمن هالوپریدول و کلوزاپین منجر به افزایش پروتئین NGF در کورتکس فرونتال شده‌است. این مورد می‌تواند با کارآیی این داروها در درمان افسردگی مرتبط باشد. طی سال‌ها از ترکیب داروهای ضدافسردگی و ضد سایکوز جهت درمان افسردگی دو قطبی یا افسردگی مقاوم به درمان استفاده شده است [۲۷، ۳۷]. با عنایت به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد اثر درمانی رژیم‌های دارویی ضدافسردگی و ضدسایکوز ممکن است ناشی از اثرات بالقوه سینرژیستیک آنها بر میزان پروتئین NGF در کورتکس فرونتال باشد. تجویز مزمن کلوزاپین منجر به افزایش قابل توجه پروتئین NGF در هیپوکامپ نیز گردید (شکل ۲). با توجه به این یافته به نظر می‌رسد کلوزاپین به عنوان داروی ضدسایکوز آتیپیک؛ از طریق القای نوروژنز در هیپوکامپ، حداقل تا حدودی، اثر نوروپروتکتیو اعمال کند. تحریک رهایش نوروتروفین یا نوروژنز ممکن است مکانیسمی باشد که داروهای ضدسایکوز نسل دوم به واسطه آن، انسجام ساختار مغز را حفظ نمایند. در همین راستا، تعداد قابل توجهی از گزارشات پایه و بالینی نشان داده‌اند که داروهای ضدسایکوز آتیپیک در مقایسه با ضدسایکوزهای تیپیک موجب بهبود عملکرد شناختی، سایکوپاتولوژی بیماری و نشانه های منفی آن می‌شوند [۱، ۷، ۱۴]. البته لازم است به مطالعه Valvassori و همکارانش نیز اشاره شود که طی آن داروهای ضدسایکوز در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نژاد ویستار، اثری بر میزان BNDF یا NGF نداشته‌اند [۴۰]. علاوه بر این، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که شماری از داروهای ضدسایکوز نسل دوم، به جز کلوزاپین، نوروژنز را در موش صحرایی بالغ تحریک می‌کنند [۱۴، ۳۶]. احتمالا" تفاوت در طول درمان، روش تجویز، یا میزان دوز دارو موجب بروز تناقضات مطرح شده می‌باشند. طی مطالعه Halim و همکاران، تجویز کلوزاپین ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت ۲۸ روز منجر به NGF mRNA در هیپوکامپ شده است [۱۴]. مطالعه حاضر نیز اثر مثبت کلوزاپین را بر تولید پروتئین NGF در برخی از نقاط مغز به ویژه هیپوکامپ نشان می‌دهد. همان گونه که اشاره گردید، اثر کلوزاپین در افزایش NGF شاید مبین اثرات نوروپروتکتیو این دارو و نقش آن در بهبود عملکرد شناختی باشد. یادآور می‌شود که NGF از طریق القای رهایش استیل کولین در هیپوکامپ، عملکرد کولینرژیک را افزایش داده و از این طریق، نقش مهمی در عملکرد شناختی ایفا می‌کند [۴۱]. در مجموع، به نظر می‌رسد تناقضات مرتبط با اثر کلوزاپین بر عملکرد حافظه [۷، ۱۷] همچنان تداوم داشته باشد.

هالوپریدول در مقایسه با کلوزاپین اثر قابل ملاحظه‌ای بر میزان پروتئین NGF در هیپوکامپ نداشت (شکل ۲). لذا به نظر نمی‌رسد که نوروژنز وابسته به NGF در هیپوکامپ تحت تاثیر این داروی ضدسایکوز تیپیک قرار گیرد. مطالعات نشان داده‌اند که هالوپریدول نه تنها قادر به تحریک نوروژنز در موش صحرایی نیست، بلکه به نظر می‌رسد به واسطه القای مرگ سلولی آپوپتوتیک، نوروتوکسیک نیز باشد [۳۸]. این مورد ممکن است تا حدودی ناشی از کاهش میزان نوروتروفین‌ها در پی تجویز این دارو باشد. همچنان که در شکل ۲ ملاحظه می‌شود، تجویز مزمن هالوپریدول موجب کاهش پروتئین NGF در پیاز بویایی گردید. در سطح NGF mRNA نیز اثرات مختلفی از هالوپریدول گزارش شده است. به طوری که تجویز این دارو با دوز ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت ۲۸ روز منجر به کاهش NGF mRNA در بخش‌های مختلف هیپوکامپ شده و پس از تجویز دوز ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت ۲۱ روز، اثری مشاهده نشده است [۲۸، ۳۹]. در سطح پروتئین، تجویز هالوپریدول به مدت ۲۹ روز، NGF را در هیپوکامپ و کورتکس فرونتال

کاهش داده‌است [۳]. اخیرا" نیز محققین نشان داده‌اند که تجویز مزمن هالوپریدول در موش صحرایی بر خلاف داروهای ضدسایکوز آتیپیک مانند ریسپریدون، کلوزاپین یا الانزاپین، میزان NGF را در مغز و پلاسما کاهش می‌دهد که این امر به موازات کاهش فعالیت کولینرژیک و اختلال عملکرد شناختی صورت می‌گیرد [۱]. با عنایت به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد که داروهای ضد سایکوز نسل دوم در مقایسه با داروهای نسل اول، اثرات منفی کمتری بر میزان فاکتورهای نوروتروفیک و عملکرد شناختی اعمال کنند.

در نتیجه‌گیری کلی، مطالعه حاضر نشان می‌دهد که داروهای سایکوتروپیک اثرات متفاوتی بر میزان پروتئین NGF در مغز اعمال می‌کنند. این امر ممکن است با ویژگی درمانی این داروها و اثر آنها بر عملکرد شناختی مرتبط باشد.

سپاسگزاری

تحقیق حاضر تحت حمایت‌های مالی دانشگاه علوم پزشکی آجا و دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند انجام شده است. نویسندگان مقاله مراتب قدردانی خود را خدمت جناب آقای دکتر امیر فرحبخش، گروه بیولوژی مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند، و جناب آقای دکتر علی مهدوی، گروه ایمونولوژی، دانشگاه تربیت مدرس، به پاس کمک های تکنیکی و راهنمایی‌های ارزشمندشان تقدیم می‌دارند.

References

[1] Alvin V, Terry Jr, Debra A, Warner GS, Hohnadel EJ, Middlemore ML, Zhang G, Bartlett MG, Mahadik SP, Protracted effects of chronic oral haloperidol and risperidone on nerve growth factor, cholinergic neurons, and spatial reference learning in rats. ***Neuroscience*** 150 (2) (2007) 413-424.

[2] Ayflegül Y, Gönül AS, Lut T, Mechanism of actions of antidepressants: beyond the receptors. ***Bull Clin Psychopharmacol*** 12 (2002) 194-200.

[3] Angelucci F, Aloe L, Gruber SHM, Fiore M, Mathé AA, Chronic antipsychotic treatment selectively alters nerve growth factor and neuropeptide Y immunoreactivity and the distribution of choline acetyl transferase in rat brain regions. ***Int J Neuropsychopharmacol*** 3 (2000) 13-25.

[4] Barde YA, Trophic factors and neuronal survival. ***Neuron*** 2 (1989) 1525–1534.

[5] Banasr M, Valentine GW, Li XY, Gourley SL, Taylor JR, Duman RS, Chronic unpredictable stress decreases cell proliferation in the cerebral cortex of the adult rat. ***Biol Psychiatry*** 62 (2007) 496–504.

[6] Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I, Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. ***Arch Gen Psychiatry*** 58 (2001) 545–553.

[7] Cosi C, Waget A, Rollet K, Tesori V, Newman-Tancredi A, Clozapine, ziprasidone and aripiprazole but not haloperidol protect against kainic acid-induced lesion of the striatum in mice, in vivo: Role of 5-HT_{1A} receptor activation. ***Brain Res*** 1043 (1-2) (2005) 32-41.

[8] Dranovsky A, Hen R, Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. ***Biol Psychiatry*** 59 (2006) 1136–1143.

[9] Dias BG, Banerjee SB, Duman RS, Vaidya VA, Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. ***Neuropharmacology*** 45 (2003) 553–563.

[10] Dremencov E, Gur E, Newman ME, Lerer B, Effects of chronic antidepressants and electroconvulsive shock on serotonergic neurotransmission in the rat hypothalamus: microdialysis studies in vivo. ***Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*** 27 (5) (2003) 729-739.

[11] Follesa P, Gale K, Mocchetti I, Regional and temporal pattern of expression of nerve growth factor and basic fibroblast growth factor mRNA in rat brain following electroconvulsive shock. ***Exp Neurol*** 127 (1) (1994) 37-44.

[12] Greenshaw AJ, Neurotransmitter interactions in psychotropic drug action: beyond dopamine and serotonin. ***J Psychiatry Neurosci*** 28 (4) (2003) 247-250.

[13] Hoener MC, Hewitt E, Conner JM, Costello JW, Varon S, Nerve growth factor (NGF) content in adult rat brain tissues is several-fold higher than generally reported and is largely associated with sedimentable fractions. ***Brain Res*** 728 (1996) 47-56.

[14] Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK, Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. ***Neuropsychopharmacology*** 29(6) (2004) 1063-1069.

[15] Henkel AW, Sperling W, Rotter A, Reulbach U, Reichardt C, Bönsch D, Maler JM, Kornhuber J, Wiltfang J, Antidepressant drugs modulate growth factors in cultured cells. ***BMC Pharmacol*** 8 (2008) 6.

[16] Kodama M, Fujioka T, Duman RS, Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. ***Biol Psychiatry*** 56 (8) (2004) 570–580.

[17] Levin ED, Christopher NC, Effects of clozapine on memory function in the rat neonatal hippocampal lesion model of schizophrenia. ***Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*** 30 (2) (2006) 223-229.

[18] Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RL, Protein measurement with the Folin phenol reagent. ***J Biol Chem*** 193 (1951) 265–267.

[19] Lykissas MG, Batistatou AK, Charalabopoulos KA, Beris AE, The role of neurotrophins in axonal growth, guidance, and regeneration. ***Curr Neurovasc Res*** 4 (2) (2007) 143-151.

[20] Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS, Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. ***J Neurosci*** 20 (2000) 9104–9110.

[21] McEwen BS, Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. ***Physiol Rev*** 87 (2007) 873-904.

[22] Malberg JE, Schechter LE, Increasing hippocampal neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs. ***Curr Pharmaceut Design*** 11 (2005) 145-155.

[23] McAllister AK, Katz LC, Lo DC, Neurotrophins and synaptic plasticity. ***Annu Rev Neurosci*** 22 (1999) 295–318.

[24] McEwen BS, Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. ***Ann NY Acad Sci*** 933 (2001) 265–277.

[25] Manev H, Uz T, Smalheiser NR, Manev R, Antidepressants alter cell proliferation in the adult brain in vivo and in neural cultures in vitro. ***Eur J Pharmacol*** 411 (1-2) (2001) 67–70.

[26] Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingstrom A, Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. ***Biol Psychiatry*** 47 (2000) 1043–1049.

[27] Nemeroff CB, Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. ***J Clin Psychiatry*** 66 (8) (2005) 13-21.

[28] Oliveira IR, Juruena MF, Treatment of psychosis: 30 years of progress. ***J Clin Pharm Ther*** 31 (2006) 523–534.

[29] Pacher P, Kohegyi E, Kecskemeti V, Furs S, Current trends in the development of new antidepressants. ***Curr Med Chem*** 8 (2) (2001) 89-100.

[30] Ruberti F, Capsoni S, Comparini A, Di Daniel E, Franzot J, Gonfloni S, Rossi G, Berardi N, Cattaneo A, Phenotypic knockout of nerve growth factor in adult transgenic mice reveals severe deficits in basal forebrain cholinergic neurons, cell death in the spleen, and skeletal muscle dystrophy. ***J Neuroscience*** 20 (7) (2000) 2589-2601.

[31] Segal RA, Selectivity in neurotrophin signaling: theme and variations. ***Annu Rev Neurosci*** 26 (2003) 299–330.

[32] Schildkraut JJ, The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. ***Am J Psychiatry*** 122 (1965) 509–522.

[33] Sinson G, Voddi M, McIntosh TK, Combined fetal neural transplantation and nerve growth factor infusion: effects on neurological outcome following fluid-percussion brain injury in the rat. ***Neurosurg Focus*** 84 (4) (1996) 655-662.

[34] Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Malberg JE, Lipson SR, Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: current and future strategies. ***NeuroRx*** 2 (4) (2005) 590–611.

[35] Schulte-Herbrüggen O, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R, Neurotrophins: from pathophysiology to treatment in Alzheimer's disease. ***Curr Alzheimer Res*** 5 (1) (2008) 38-44.

[36] Schmitt A, Weber S, Jatzko A, Hippocampal volume and cell proliferation after acute and chronic clozapine or haloperidol treatment. ***J Neural Transm*** 111 (2004) 91-100.

[37] Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, Case M, Henley DB, Sanger TM, Watson SB, Dube S, A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. ***J Clin Psychiatry*** 68 (2007) 224-236.

[38] Ukai W, Ozawa H, Tateno M, Hashimoto E, Saito T, Neurotoxic potential of haloperidole in comparison with risperidone: implication of Akt-mediated signal changes by haloperidole. ***J Neural Transm*** 111 (15) (2004) 667-681.

[39] Vinay P, KhanMohammad M, Alvin T, Sahebarao PM, Differential effects of typical and atypical antipsychotics on nerve growth factor and choline acetyltransferase expression in the cortex and nucleus basalis of rats. ***J Psych Res*** 38 (5) (2004) 521-529.

[40] Valvassori SS, Stertz L, Andreazza AC, Rosa MI, Kapczinski F, Streck EL, Quevedo J, Lack of effect of antipsychotics on BNDF and NGF levels in hippocampus of Wistar rats. ***Metab Brain Dis*** 23 (2008) 213-219.

[41] Winkler J, Ramirez GA, Thal LJ, Waite JJ, Nerve growth factor (NGF) augments cortical and hippocampal cholinergic functioning after p75NGF receptor-mediated deafferentation but impairs inhibitory avoidance and induces fear-related behaviors. ***J Neuroscience*** 20 (2) (2000) 834-844.