

# The Evaluation of Brain Derived Neurotrophic Factor and Working Memory in Valproic Acid Animal Model of Autism

Zahra Borzou<sup>1,2</sup>, Mohammad Amin Edalatmanesh<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

<sup>2</sup>Department of Physiology, College of Sciences, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran

## Article Info:

Received: 25 May 2015

Accepted: 3 Aug 2015

## ABSTRACT

**Introduction:** Autism, a complex neurodevelopmental disorder, is characterized by social impairments, communication difficulties, as well as restricted, repetitive, and stereotyped patterns of behavior. Changes in serum level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) play a role in autism etiology. However, the serum levels and the mechanism of action of BDNF in autism are needed to be elucidated. Therefore, this study was aimed to determine the serum levels of BDNF and its relation with working memory in valproic acid animal model of autism. **Materials and Methods:** Female Sprague Dawley rats were divided into two Phosphate-Buffered Saline receiver (PBS) and Valproic Acid receiver (VPA) groups. The pregnant rats were received VPA (500 mg/kg/ip) or PBS for 12.5 days after gestation. We evaluated the offspring in postnatal days 30 and 60. To measure changes in working memory and the periodic behaviors of the animals, Y maze test was used. In addition, the serum levels of BDNF were determined by ELISA method. **Results:** Increased alteration behavior was observed in Y-maze test among offspring received VPA group compared to control rats. The serum levels of BDNF in VPA rats were significantly higher than PBS group. **Conclusion:** BDNF increases accompanied by enhancement of periodic behaviors in VPA rats suggested a crucial role of this protein in working memory of autistic individuals.

## Key words:

1. Autistic Disorder
2. Valproic Acid
3. Memory, Short-Term

\* Corresponding Author: Mohammad Amin Edalatmanesh

E-mail: amin.edalatmanesh@gmail.com

## بررسی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و حافظه کاری در مدل حیوانی اوتیسم القاء شده با والپرتوئیک اسید

<sup>\*</sup> زهرا بروزو<sup>۱،۲</sup>، محمد امین عدالت منش<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

<sup>۲</sup> گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران

### اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱۲ مرداد ۱۳۹۴

تاریخ دریافت: ۴ خرداد ۱۳۹۴

### چکیده

**مقدمه:** اوتیسم، یک اختلال تکاملی - عصبی پیچیده است که توسط اختلالات اجتماعی، مشکلات ارتباطی، الگوهای محدود، تکراری و کلیشه‌ای از رفتارها توصیف می‌شود. تغییر در سطح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در سبب‌شناسی اوتیسم نقش مهمی را ایفاء می‌کند. به هر حال نیاز است سطوح سرمی و مکانیسم عمل فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در اوتیسم مشخص شود. لذا این مطالعه به بررسی تعیین سطوح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و ارتباط آن با حافظه کاری در مدل حیوانی اوتیسم القاء شده با والپرتوئیک اسید می‌پردازد. **مواد و روش‌ها:** موش‌های صحرایی ماده نژاد اسپر اگ داولی به دو گروه دریافت کننده فسفات بافر سالین و گروه دریافت کننده والپرتوئیک اسید تقسیم شدند. موش‌های صحرایی باردار والپرتوئیک اسید (۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن درون صفاقی) یا فسفات بافر سالین را ۱۲/۵ روز بعد از بارداری دریافت نمودند. نوزادان را در ۳۰ و ۶۰ روز پس از تولد مورد ارزیابی قرار دادیم. بهمنظور سنجش تغییر حافظه کاری و رفتارهای تناوبی حیوانات، آزمون ماز Y شکل استفاده شد. به علاوه، سطح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز به روش الایزا مورد سنجش قرار گرفت. **یافته‌ها:** افزایش رفتارهای تناوبی در آزمون ماز Y شکل در گروه دریافت کننده والپرتوئیک اسید در مقایسه با موش‌های صحرایی کنترل مشاهده شد. سطوح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در موش‌های صحرایی گروه والپرتوئیک اسید به طور قابل توجهی از گروه فسفات بافر سالین بالاتر بود. **نتیجه‌گیری:** افزایش فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز همراه با افزایش رفتارهای تناوبی در موش‌های صحرایی دریافت کننده والپرتوئیک اسید همراه بود که نقش حیاتی این پروتئین را در حافظه کاری افراد مبتلا به اوتیسم پیشنهاد می‌دهد.

### کلید واژه‌ها:

۱. اختلالات اوتیسم
۲. والپرتوئیک اسید
۳. حافظه کوتاه مدت

\* نویسنده مسئول: محمد امین عدالت منش

آدرس الکترونیکی: [amin.edalatmanesh@gmail.com](mailto:amin.edalatmanesh@gmail.com)

## مقدمه

بسیار گسترهای در حفظ حیات نورون‌ها، ایجاد سیناپس‌های جدید و گسترش اعصاب چه در اعصاب مرکزی و چه در اعصاب محیطی دارد<sup>(۴)</sup>. نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که تغییر در سطوح این فاکتورها در سبب شناسی اختلال اوتیسم نقش دارد اما میزان و نحوه تغییر این فاکتور تاکنون به صورت قطعی مشخص نشده است. به عنوان مثال نتایج برخی مطالعات نشان داده است که این فاکتور در مبتلایان به اختلال اوتیسم به صورت چشمگیری افزایش می‌باید<sup>(۱۴)</sup>. افزایش بیش از حد فاکتور نوروتروفیک می‌تواند منجر به رشد و نمو گذرا و ناقص سیستم عصبی مرکزی در دوران جنینی شود که در نهایت می‌تواند یکی از علل اوتیسم را بیان کند.

با این حال هنوز مشخص نشده است که تغییر در سطوح فاکتورهای نوروتروفیک یک عامل اولیه برای اختلال اوتیسم و در نتیجه سبب شناسی این اختلال است و یا یک عامل ثانویه و در پاسخ به کاهش رشد سیستم عصبی که در واقع یک مکانیسم دفاعی جهت رفع این کمبود است<sup>(۱۴)</sup>. این مطالعه با هدف بررسی سطوح سرمی BDNF و ارتباط آن با آزمون حافظه کاری جهت بررسی رفتارهای تناوبی در نوزاد موش‌های صحرایی مبتلا به اوتیسم صورت گرفته است.

## مواد و روش‌ها

حیوانات تحت شرایط استاندارد دمایی  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  درجه سانتی گراد و رطوبت  $10 \pm 50\%$  درصد و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. کلیه مراحل کار با حیوانات، طبق قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی و با نظرارت کمیته اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انجام شد. ۲۰ سر موش صحرایی ماده با میانگین وزنی  $10 \pm 180\text{ g}$  گرم برای جفت‌گیری مورد استفاده قرار گرفتند و با بررسی نمونه واژتال به روش پاپ اسمیر جهت حضور اسپرماتوزوا، روز صفر بارداری تعیین گردید. به ۱۰ سر موش صحرایی باردار، فسفات بافر سالین (PBS)<sup>۷</sup> به میزان ۱ میلی لیتر و به ۱۰ سر دیگر VPA (۵۰۰ میلی گرم بر کیلوجرم) همراه با PBS در روز  $12/5$  بارداری تزریق گردید. نوزادان به دنیا آمده تا  $24$  روزگی در کنار مادر نگهداری شدند. سپس  $20$  نوزاد از گروه PBS و  $20$  نوزاد از گروه VPA جدا شدند و آزمون‌های رفتاری در  $30$  و  $60$  روزگی از آن‌ها گرفته شد.

## آزمون ماز Y شکل: ارزیابی حافظه کاری

این آزمون جهت بررسی میزان رفتارهای تناوبی و سنجش حافظه کاری مورد استفاده قرار گرفت. ماز Y شکل از سه بازو از جنس MDF<sup>۸</sup> تشکیل شده است. هر بازو  $46$  سانتی‌متر طول،  $15$  سانتی‌متر ارتفاع و  $15$  سانتی‌متر پهنا داشته و به صورت زاویه‌دار به شکل متساوی الااضلاع نسبت به هم‌دیگر قرار می‌گیرند و بازوها از طریق یک محوطه مرکزی به هم متصل می‌گردند. برای انجام این آزمون هر موش صحرایی در قسمت انتهایی یک بازو قرار می‌گیرد و امکان دسترسی آن به تمام

اوتیسم یک اختلال تکاملی- عصبی است که با ناهنجاری‌های شدید در ارتباطات، آگاهی اجتماعی و مهارت‌ها و وجود الگوهای یک عارضه مشخص مغزی بدون هیچ‌گونه درمان خاص و مداخلات پزشکی مؤثر می‌باشد<sup>(۱)</sup>. والپریوئیک اسید (VPA)<sup>۹</sup> به عنوان یک داروی ضد صرع و بهشت تراوتون، شناخته شده است. مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد تا حد زیادی افزایش خطر ابتلا به اوتیسم و تأخیر رشد جنین در معرض VPA را نشان می‌دهند.

زنان تحت درمان با VPA بهویژه در طول بارداری، اثر ترازوئنیک VPA را در این زمان و افزایش خطر ابتلاء به اوتیسم در زمان بسته شدن لوله عصبی جنین را به همراه دارند. مطالعات قبلی نتایج حاصل از قرار گرفتن پیش از تولد در معرض VPA در طول مرحله جنینی و معادل آن در موش‌های صحرایی<sup>۱۰</sup> بررسی شده است و اختلالات ناخالص مشابه اوتیسم، از قبیل کاهش سلول‌های پورکنث مخچه و نشانه‌های آسیب ساقه مغز مشاهده شد. مطالعات رفتاری بیشتر نشان داد که تعدادی از نشانه‌های اصلی مبتلا به اوتیسم، مانند اختلال در تعاملات اجتماعی و حساسیت بالا نسبت به تحریک‌های حسی نیز در موش‌های صحرایی مدل VPA نیز مشاهده شده است<sup>(۲)</sup>.

مناطق متعددی از مغز مثل هیپوکامپ، آمیگدال، مخچه، بخش جلویی لوپ پیشانی، قشر انترورینال، تalamوس، قسمت‌های میانی لوپ گیجگاهی مغز، استریاتوم و نئوکورتکس در امر یادگیری و حافظه دخالت دارند و در این میان نقش هیپوکامپ از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است<sup>(۳، ۴)</sup> و ناحیه مهمی برای تثبیت انواع حافظه‌های خباری، فضایی و کارکردی به حساب می‌آید<sup>(۵)</sup>. نقش‌هایی در حافظه کارآمد نیز در اوتیسم دیده شده است. در واقع حافظه کارآمد، توانایی حفظ اطلاعات در یک موقعیت پیوسته و فعل برای ادامه و هدایت فعالیت پردازش اطلاعات است. برای آنکه یک حافظه کارآمد به خوبی بتواند کارش را انجام دهد، لازم است اطلاعات به طور پیوسته وارد شده بعد پردازش و سپس ذخیره شوند تا در نهایت به خوبی یادآوری گردد، لذا به خاطر آوردن، نیاز به میزان قابل ملاحظه‌ای سازمان دهی و پردازش اطلاعات دارد<sup>(۶-۱۰)</sup>.

نوروتروفین‌ها (خانواده‌ای از فاکتورهای رشد عصبی)، نقش‌های تنظیمی متعددی شامل تکثیر و تشکیل سیناپس را بر عهده دارند. BDNF<sup>۵</sup>، یکی از اعضای خانواده نوروتروفین‌ها است که شامل فاکتور رشد عصبی (NGF)<sup>۶</sup>، نوروتروفین-۳ و ۴<sup>۷</sup>، NT-3<sup>۸</sup> و NT-4<sup>۹</sup> می‌باشند و در سیستم عصبی مرکزی پستانداران بیان می‌شوند. BDNF و گیرنده‌اش تیرزوزین کیناز B<sup>۱۰</sup>، برای یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکامپ ضروری هستند. در میان فاکتورهای نوروتروفیک نام برد، BDNF، در فرایندهای یادگیری و حافظه و انعطاف پذیری سیناپسی، بیشترین نقش را دارا است<sup>(۱۱-۱۳)</sup>. مهم‌ترین خانواده نوروتروفین‌ها BDNF می‌باشد که نقش‌های

<sup>5</sup> Neurotrophin-3<sup>6</sup> Tyrosine kinase B<sup>7</sup> Phosphate buffered saline<sup>8</sup> Medium-density fibreboard<sup>1</sup> Valproic acid<sup>2</sup> Rats<sup>3</sup> Brain-derived neurotrophic factor<sup>4</sup> Nerve growth factor

## یافته‌ها

## آزمون ارزیابی حافظه کاری

نتایج حاصل از آزمون ماز Y جهت بررسی میزان رفتارهای تناوبی و سنجش حافظه کاری نشان داد که حیوانات دریافت کننده VPA در دوره جنینی نسبت به گروه PBS تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهند. بدین صورت که در سن یک ماهگی ( $114 \pm 21$  درصد) و دو ماهگی ( $105 \pm 23$  درصد) مosh‌های صحرایی نر گروه VPA درصد تناوب صحیح بالاتری را نسبت به گروه PBS (یک ماهگی:  $75 \pm 19$  درصد و دو ماهگی:  $80 \pm 20$  درصد) نشان می‌دهند ( $P < 0.001$ ).

در جنس ماده در سن یک ماهگی اختلاف معنی‌داری بین دو گروه VPA ( $92 \pm 22$  درصد) و PBS ( $78 \pm 18$  درصد) در میزان تناوب‌های حرکتی مشاهده گردید ( $P < 0.001$ ). هرچند در سن ۶۰ روزگی موش‌های صحرایی ماده تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد (نمودار ۱). با بررسی اثر جنسیت، اختلاف معنی‌دار بین موش‌های صحرایی نر با ماده در یک ماهگی گروه VPA مشاهده گردید. بدین ترتیب که موش‌های صحرایی نر VPA در ۳۰ روزگی ( $114 \pm 21$  درصد) درصد تناوب حرکتی صحیح بالاتری را نسبت به جنس ماده ( $92 \pm 22$  درصد) نشان دادند ( $P < 0.001$ ). در گروه PBS بین جنس نر و ماده در دو ماهگی اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید ( $P < 0.01$ )-(نمودار ۱).

در بررسی اثر سن، اختلاف معنی‌داری در جنس نر مشاهده نگردید. با این حال، در گروه PBS و در گروه VPA در جنس نر ( $78 \pm 18$  روزگی) و ماده ( $102 \pm 10$  روزگی) همچنین در گروه VPA و در جنس ماده نیز بین ۳۰ روزگی ( $92 \pm 22$  درصد)

نواحی ماز در یک بازه زمانی ۵ دقیقه فراهم می‌گردد. تعداد دفعات ورود حیوان به هر بازو با مشاهده ثبت می‌گردد.

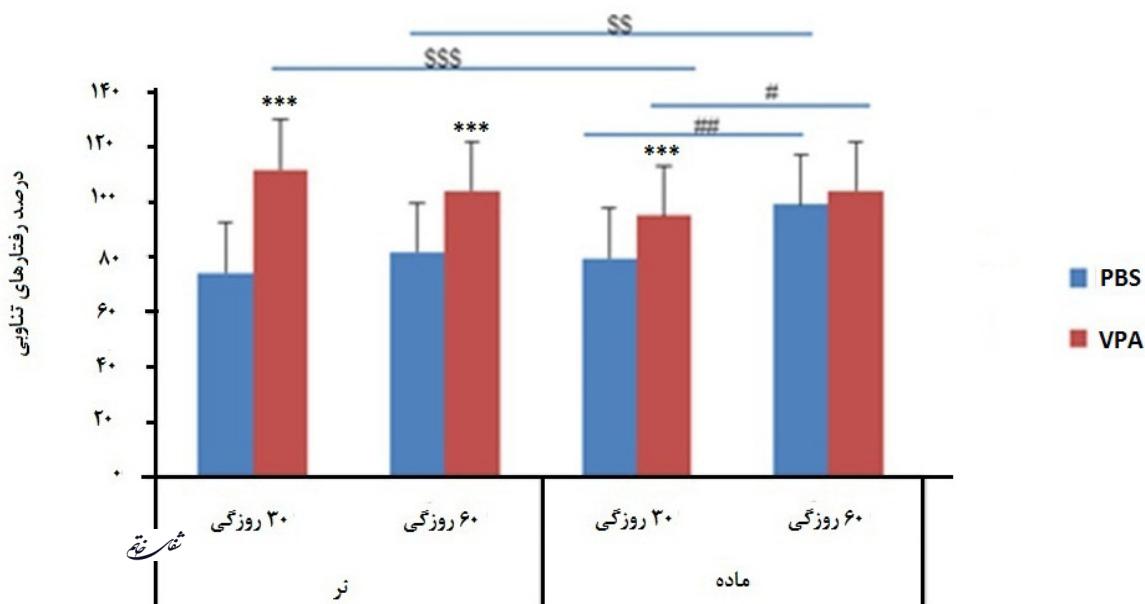
ورود هر حیوان به بازو میانی است که پاهای عقبی حیوان به طور کامل در داخل بازو قرار گیرند. رفتار تناوبی به عنوان ورودهای موفق و پشت سرهم (سریال) به داخل همه بازوها در مجموعه‌های ۳ تایی همپوشانی کننده در نظر گرفته می‌شود (۱۵). به این ترتیب درصد تناوب از نسبت تناوب مشاهده شده به حداقل تناوب (تعداد کل بازوهای وارد شده) ضربدر ۱۰۰ محاسبه می‌گردد ( $n=40$  در هر گروه ۲۰ نر و ۲۰ ماده). علاوه بر بررسی اختلاف بین دو گروه PBS و VPA، اثر سن و جنس نیز در هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفت.

## آزمون بیوشیمیایی سنجش سطح سرمی BDNF

جهت تهیه نمونه سرم خون، نوزادان در پایان دو ماهگی با تزریق درون صفاقی مخلوطی از دو داروی کتابمین هیدروکلراید (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلزین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از بیهوشی، قفسه سینه شکافته و سپس به طور مستقیم میزان ۲ سی سی خون از قلب گرفته شد. پس از سانتریفیوژ با دور ۴۰۰۰ و به مدت ۵ دقیقه، نمونه‌های سرم به دست آمده برای سنجش سطح BDNF به روش الایزا<sup>9</sup> و به کمک کیت شرکت باستر چین مورد استفاده قرار گرفت.

## آنالیز آماری

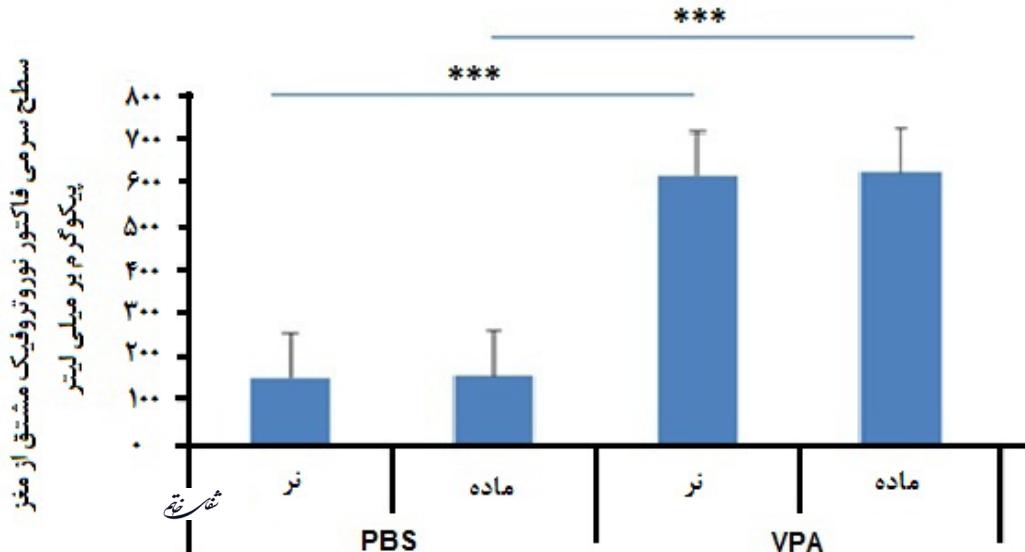
تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ انجام شد.داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش داده شد. بهمنظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر، از آزمون T-Test مستقل استفاده گردید. از نظر آماری مقادیر  $5 < P < 0.05$ ، معنی‌دار در نظر گرفته شد.



نمودار ۱- حاصل از آزمون ماز Y شکل جهت ارزیابی میزان رفتارهای تناوبی. نمودار حاصل نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار رفتار تناوبی در گروه دریافت کننده VPA نسبت به گروه PBS در ۳۰ روزگی جنس نر و ماده و ۶۰ روزگی جنس نر می‌باشد ( $***P < 0.001$ ). بین جنس نر و ماده در گروه دریافت کننده VPA در ۳۰ روزگی ( $SSP < 0.01$ ) اختلاف معنی‌دار می‌باشد. در جنس ماده گروه PBS بین ۳۰ روزگی و ۶۰ روزگی ( $###P < 0.01$ ) و همچنین در جنس ماده گروه VPA، بین ۳۰ روزگی و ۶۰ روزگی ( $#P < 0.05$ ) اختلاف معنی‌دار مشاهده شد.

<sup>9</sup> Eliza

# شناخت



نمودار ۲- نتایج حاصل از سنجش سطح سرمی BDNF. اختلاف معنی داری بین گروه های دریافت کننده PBS و VPA در هر دو جنس ( $***P<0.001$ ) مشاهده شد.

NMDA<sup>۱۵</sup> است. این گیرنده ها پروتئین هایی هستند که شدت اتصال بین نورون ها را کنترل می کنند. VPA باعث افزایش انتقال وابسته به گیرنده های NMDA و افزایش انعطاف پذیری در قشر می شود (۱۷)؛ بنابراین می توان چنین فرضیه ای را بیان کرد که در موش های صحرایی اوتیستیک<sup>۱۶</sup>، بهبود رفتارهای تنابوی و بهبود حافظه کاری نسبت به گروه کنترل، در نتیجه افزایش فعالیت گیرنده های NMDA و استیل کولین و به دنبال آن افزایش انعطاف پذیری سیناپسی دانست. در تحقیق حاضر، افزایش رفتارهای تنابوی در گروه VPA، نسبت به گروه کنترل مشاهده شد که نشان دهنده افزایش معنی دار حافظه کاری در موش های صحرایی مدل VPA می باشد.

از طرفی می توان عنوان کرد که احتمالاً اثرات اپی ژنتیکی حاصل از تجویز VPA طی بارداری، سبب تغییراتی در بیان برخی از ژن ها یا فاکتورهای خاص که بهویژه در فرایندهای مربوط به انعطاف پذیری یا مرگ نورونی، از جمله نورون زایی یا مرگ سلولی، نقش دارد و یا باعث فعالسازی برخی از مسیه های پیام رسانی سلولی می گردد. این اثرات احتمالاً توجیه کننده تغییرات میکروآناتومیک دیده شده در موش های صحرایی مدل VPA اوتیسم می باشند (۲). در انسان های مبتلا به اوتیسم نیز احتمالاً تاثیرات ژن ها و عوامل محیطی، منجر به القاء اثرات اپی ژنتیکی و به دنبال آن، طیفی از تغییرات ژنتیکی، مولکولی و سلولی در ساختارهای مختلف مغزی و نهایتاً بروز علایم اوتیستیک می گردد (۷).

نوروتروفین ها تنظیم کننده های اصلی تکوین، رشد و تمایز بخش های مختلف سیستم عصبی مرکزی و محیطی هستند. عملکرد نوروتروفین ها توسط دو گیرنده سطح سلولی، تیروزین کیاز و گیرنده نوروتروفینی p75<sup>۱۷</sup> میانجی گری می شود (۱۷). BDNF یکی از نوروتروفین هایی است که در سرتاسر زندگی در قشر انتورینال تولید می شود و دارای اثرات تروفیک در رشد

و ۶۰ روزگی ( $20 \pm 110$  درصد) اختلاف معنی دار دیده شد ( $P<0.05$ )-(نمودار ۱).

## آزمون بیوشیمیا بی

نتایج حاصل از مقایسه سطح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز نشان داد که تیمار با VPA سبب افزایش معنی داری در سطح سرمی این نوروتروفین در دو ماهگی می گردد. به گونه ای که میزان BDNF در سرم موش های صحرایی گروه VPA به میزان قابل توجهی بیشتر از گروه PBS می باشد ( $P<0.001$ )-(نمودار ۲). با این حال در نتایج حاصل از مقایسه میانگین ها اثر جنسیت معنی دار نبود و تفاوتی بین سطوح سرمی در دو جنس (جنس نر:  $P=0.58$  و جنس ماده  $P=0.63$ ) دیده نشد.

## بحث و نتیجه گیری

اوتویسم یک اختلال تکاملی عصبی چند عاملی است که با ناهنجاری های شدید در ارتباطات، آگاهی اجتماعی و مهارت ها و وجود الگوهای محدود و کلیشه ای از رفتارها همراه می باشد و به طور سنتی به عنوان یک اختلال مشخص مغزی بدون هیچ گونه درمان خاص و مداخلات پزشکی مؤثر می باشد. عوامل مختلف که در سبب شناسی پاتولوژی اوتویسم یا طيف اختلال اوتویسم (ASD)<sup>۱۸</sup>، مانند اختلال در پاسخ های ایمنی، التهاب نورونی، انتقال های عصبی غیرطبیعی، استرس اکسیداتیو<sup>۱۹</sup>، اختلال در میتوکندری، سوم زیست محیطی و عوامل استرس زا وجود دارد. اوتویسم اغلب با تعدادی از اختلالات ژنتیکی مثل سندرم X شکننده<sup>۲۰</sup>، توپراسکلروز<sup>۲۱</sup>، صرع و سندرم داون<sup>۲۲</sup> همراه است (۱۶).

VPA از طریق مهار پراکسیداسیون چربی ها و اکسیداسیون پروتئینی بر روی سلول های قشری مosh صحرایی و بر استرس اکسیداتیو اثر می گذارد. استیل کولین در مدت یادگیری در مغز ترشح می شود و در تهیه و جمع آوری خاطرات جدید نقش کلیدی ایفاء می کند. نقش این ماده در اثر گیرنده هایی به نام

<sup>14</sup> Down syndrome

<sup>15</sup> N-methyl-d-aspartate receptor

<sup>16</sup> Rats autistic

<sup>17</sup> Neurotrophin receptor p75

افزایش اولیه فعالیت BDNF، ممکن است نقش سبب‌شناختی را در اوتیسم، طی دوران ابتدایی زندگی ایفاء نماید؛ چرا که یافته‌ها نشان داده‌اند که سطوح BDNF، سرم خون و بافت مغز در گروه مبتلا به اوتیسم، در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است. علاوه بر این افزایش فعالیت BDNF، ممکن است با افزایش رشد مغز پس از تولد، در کودکان اوتیستیک ارتباط داشته باشد (۲۰).

در مطالعه حاضر نیز، بررسی سطوح سرمی BDNF در گروه VPA در اوتیسم، افزایش معنی‌دار سطوح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد؛ که می‌تواند دلیلی بر افزایش فعالیت هیپوکامپ در زمینه حافظه و یادگیری در گروه VPA، در مقایسه با کنترل باشد و همچنین نتایج ما تأیید کننده نتایج مطالعات قبلی می‌باشد (۲). BDNF تنها در بافت مغز ترشح می‌شود و در خون ترشحی ندارد. این افزایش BDNF سرمی را می‌توان در نتیجه و نماینده همان هیپوکامپی دانست. در نتیجه تیمار با VPA طی دوران بارداری علی‌رغم افزایش ریسک ابتلاء به اوتیسم، سبب تسهیل در حافظه کاری به همراه افزایش بیان سرمی BDNF می‌شود.

و تکوین سیستم عصبی می‌باشد. علاوه بر اثرات تروفیک در نورون‌های هدف، BDNF بخشی از مکانیسم تعديل وابسته به فعالیت سیناپسی محسوب می‌شود (۱۸). این مکانیسم پتانسیل طولانی مدت عملکرد سیناپسی را در هیپوکامپ و قشر مغز سازماندهی می‌کند. البته با توجه به یکسری شواهد جدید، احتمالاً افزایش سطوح BDNF، تنها ناشی از VPA و لذا صرفاً محدود به مدل VPA اوتیسم نباشد. درواقع مشخص شده است که BDNF با بیماری زایی بیماری‌های عصبی-روانی متعددی از قبیل اسکیزوفرنی، افسردگی،<sup>۱۸</sup> MS، ایسکمی مغزی، آزالایمر، هانتینگتون<sup>۱۹</sup> و پارکینسون، ارتباط دارد (۱۹).

اویسم، در بین بیماری‌های مذکور، تنها اختلالی است که سطوح BDNF در خون و مغز افراد مبتلا به آن، نسبت به گروه کنترل، افزایش یافته است. در واقع در تمام این بیماری‌ها به جز اویسم، میزان BDNF، کمتر از افراد سالم گروه کنترل می‌باشد و پیشنهاد شده که افزایش آن، توسط داروهای مربوطه، به درمان این اختلالات، کمک می‌کند. ضمناً همه این بیماری‌های مذکور، به نوعی با اختلالات شناختی و نقص حافظه همراه می‌باشد. از طرفی مطالعات نشان داده‌اند که

## منابع

- Barnes-Holmes D, Miler EC, Canitano R, Moller AR, Destefani V, Murphy C, et al. New autism research developments. New York: Nova Science Publishers, Inc. 2008; p. 1-226.
- Edalatmanesh MA, Nikfarjam H, Vafaei-Bagheri F, Moghadas M. Increased hippocampal cell density and enhanced spatial memory in the valproic acid rat model of autism. *Brain Res.* 2013;1526: 15-25.
- Lazerson A, Hofstadter L, Bloom FE. Brain, mind and behavior. 3th ed. New York: W. H. Freeman and Company. 1985; p. 1-202.
- McKay SE, Purcell AL, Carew TJ. Regulation of synaptic function by neurotrophic factors in vertebrates and invertebrates: Implications for development and learning. *Learn Mem.* 1999; 6 (3): 193-215.
- Gertner MJ, Thomas SA. The roles of norepinephrine in spatial reference and spatial working memory. *CUREJ*; 2006; 1-27.
- Kaplan HJ, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry. 8th ed. Baltimore, Williams & Wilkins. 1998; p. 1179-91.
- Sigman M, Capps L. Children with autism: A developmental perspective. 1st ed. London, Harward University Press. 1997; p. 34-50, 61-70, 73-80, 134-140.
- Saul R. Autistic regression and disintegration disorder. *Sem Ped Neur.* 1998; 2: 248-85.
- Parmelee D: Child and adolescent psychiatry. 1st ed. U.S.A. Mosby. 1998; 49-68.
- Barkley RA. The effects of methylphenidate on various types of activity level and attention in hyperkinetic children. *J Abnorm Child Psychol.* 1977; 5(4): 351-69.
- Mattson MP, Culmsee C, Yu Z, Camandola S. Roles of nuclear factor kappa B in neuronal survival and plasticity. *J Neurochem.* 2000; 74(2): 443-56.
- Monti B, Polazzi E, Contastabile A. Biochemical, molecular and epigenetics mechanisms of valproic acid neuroprotection. *Cur Mol Pharmacol.* 2009; 2(1): 95-109.
- Boehme F, Gil-Mohapel J, Cox A, Patten A, Giles E, Brocardo PS, et al. Voluntary exercise induces adult hippocampal neurogenesis and BDNF expression in a rodent model of fetal alcohol spectrum disorders. *Eur J Neurosci.* 2011; 33(10): 1799-811.
- Lee E, Son H. Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. *BMB Rep.* 2009; 42(5): 239-44.

<sup>18</sup> Multiple sclerosis

<sup>19</sup> Huntington

15. Monfils MH, Cowansage KK, LeDoux JE. Brain derived neurotrophic factor: linking fear learning to memory consolidation. *Mol Pharmacol.* 2007; 72(2): 235-7.
16. Correia CT, Coutinho AM, Sequeira AF, Sousa IG, Lourenço Venda L, Almeida JP, et al. Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism. *Genes Brain Behav.* 2010; 9(7): 841-8.
17. Pardo CA, Eberhart CG. The neurobiology of autism. *Brain Pathol.* 2007; 17: 434-47.
18. Kumar B, Prakash A, Sewal RK, Medhi B, Modi M. Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacol Rep.* 2012; 64(6): 1291-304.
19. Nykjaer A, Willnow TE, Petersen CM. p75NTR-live or let die. *Curr Opin Neurobiol.* 2005; 15(1): 49-57.
20. Yano H, Chao MV. Mechanisms of neurotrophin receptor vesicular transport. *J Neurobiol.* 2004; 58(2): 244-57.