DOI: 10.48305/jims.v42.i779.0711

مجله دانشکده پزشکی اصفهان | سال چهل و دوم/شماره‌ی ۷۷۹/هفته‌ی سوم مهر ۱۴۰۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۲۰ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۱۴ | تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۰۷/۲۰

اثر مواجهه با پرفلئوروواکتانویک اسید در دوران بارداری بر بیان فاکتور نوروتروفیکی مشتق از مغز (BDNF) در مغز نوزاد موش صحرایی

ستار دوغی[۱]، زین العابدین شریفیان دستجردی[۲]، ناظم قاسمی[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: به دنبال مواجهه با عوامل توکسیک، تغییرات ساختاری و عملکردی در نورون‌ها بوجود می‌آید. این تغییرات می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد سیستم عصبی نظیر اختلالات حسی- حرکتی شود. در مطالعه‌ی حاضر، اثرات مواجهه با پرفلئوروواکتانوئیک اسید در دوران بارداری بر بیان فاکتور نوروتروفیکی مشتق از مغز در مغز نوزاد موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: از مغز موش‌های تازه متولد شده نژاد Wistar که در پنج گروه شامل گروه‌های شاهد، شم و سه گروه دریافت‌کننده‌ی PFOA تقسیم شده بودند، استفاده شد. در گروه‌های PFOA، این ترکیب با دوز ۱، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بصورت روزانه گاواژ شده بود. مغز موش‌های نوزاد، بیست روز بعد از تولد خارج شده و سطح فاکتور نوروتروفیکی مشتق از مغز با استفاده از روش‌های ELISA و Real Time PCR در این نمونه‌ها ارزیابی گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میانگین بیان ژن BDNF در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی PFOA نسبت به سایر گروه‌ها افزایش معنی‌داری داشت ($P \leq ۰/۰۰۱$). همچنین میزان بیان پروتئین BDNF در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم PFOA نسبت به گروه‌های شاهد و شم افزایش معنی‌داری داشت ($P \leq ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که مواجهه با آلاینده‌ای طبیعی نظیر PFOA می‌تواند منجر به افزایش بیان BDNF شود و این افزایش احتمالاً بدلیل پیشگیری از اثرات مخرب PFOA بر تکامل سیستم عصبی می‌باشد. لذا پیشنهاد می‌شود در دوران بارداری حتی‌المقدور از مواجهه با منابع محتوی PFOA اجتناب گردد.

واژگان کلیدی: فاکتور نوروتروفیکی مشتق از مغز؛ پرفلئوروواکتانوییک اسید؛ فاکتورهای رشد عصبی

ارجاع: دوغی ستار، شریفیان دستجردی زین العابدین، قاسمی ناظم. **اثر مواجهه با پرفلئوروواکتانویک اسید در دوران بارداری بر بیان فاکتور نوروتروفیکی مشتق از مغز (BDNF) در مغز نوزاد موش صحرایی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۷۹): ۷۱۱-۷۱۷.

مقدمه

در پیرامون زندگی انسان، عوامل خارجی متعددی وجود دارند که با فعال کردن سلول‌های ایمنی باعث ایجاد آسیب در سیستم عصبی می‌شوند و شرایط را برای بروز ناتوانی‌های حرکتی فراهم می‌کنند. عدم تکامل صحیح و یا تخریب پیشرونده‌ی بافت عصبی به دلیل مرگ نورونی، می‌تواند به دنبال نفوذ عوامل سمی در بافت عصبی ایجاد شود (۱، ۲). پروفلئوروواکتانویک اسید با نام اختصاری PFOA، به دلیل داشتن گروه‌های هیدروفیل و هیدروفوب، از گروه ترکیبات سورفکتانت محسوب می‌شود و در طبیعت به عنوان نوعی آلاینده‌ای ماندگار نظر محققین را به خود جلب کرده است (۳، ۴). استفاده وسیع از این ترکیب در صنعت، جهت تولید محصولات بسته‌بندی غذا، ظروف تفلون و محصولات ضد آب، نگرانی‌های زیادی را بوجود آورده است (۵، ۶). از آنجایی که ایران جزء، پنج کشور اول مصرف کننده‌ی ظروف یکبار مصرف در جهان می‌باشد و روش کارآمدی برای حذف این ترکیب تاکنون ابداع نشده است، بررسی عوارض احتمالی ناشی از ورود این ترکیب در بدن انسان ضروری به نظر می‌رسد. متابولیزه شدن PFOA در بدن به سختی انجام می‌شود و به دلیل تجمع در بافت کلیه نیمه‌ی عمر بالایی دارد (۹-۷) و رابطه‌ای

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده‌ی پزشکی، گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، دانشکده‌ی پزشکی، گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، دانشکده‌ی پزشکی، گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: ناظم قاسمی: دانشیار، دانشکده‌ی پزشکی، گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: n_ghasemi@med.mui.ac.ir

مستقیم با سرطان کلیه دارد (۱۰). نتایج مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی نشان می‌دهند که PFOA می‌تواند منجر به بروز اختلالات حرکتی و حافظه‌ای شود (۱۱). همچنین این ترکیب با ایجاد تغییر در بیان ژن‌ها، نظیر ژن‌های مرتبط با پروتئین‌های نوروتروفیک، می‌تواند باعث بروز بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی سیستم عصبی شوند (۱۲).

فاکتورهای نوروتروفیک (NTFs)، پروتئین‌های متعلق به خانواده فاکتورهای رشد مشتق از عصب (Nerve Growth Factors (Family NGF خانواده فاکتورهای رشد مشتق از رده‌ی سلول‌های گلیال (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factors (Family GDNF و خانواده‌ی سیتوکین‌های نوروپویتیک Cytokine Family می‌باشند که از طریق رسپتورهای تیروزین کینازی خود اثرات متنوعی را بر روی تکامل سیستم عصبی دارند.

فاکتور رشد مشتق از مغز (Brain-derived Neurotrophic (Factor BDNF یکی از فاکتورهای نوروتروفیک می‌باشد که وزن ملکولی ۲۷ کیلو دالتون داشته و اثرات تروفیکی زیادی در بافت عصبی دارد. از جمله این اثرات می‌توان به پیشگیری از مرگ سلول‌های عصبی، افزایش زنده‌مانی و پیشرفت تمایز عصبی اشاره کرد. نورون‌ها و نوروگلیاها از جمله منابع اصلی تولیدکننده‌ی این فاکتور محسوب می‌شوند. پروتئین BDNF توزیع گسترده‌تری نسبت به سایر فاکتورهای نوروتروفیک دارد و در چندین ناحیه از سیستم عصبی مرکزی مانند نئوکورتکس، قشر آنتورینال، برخی از عقده‌های بازال، هیپوکامپ، تالاموس و کولیکولوس فوقانی شناسایی شده است (۱۳).

BDNF دارای عملکردهای بیولوژیکی متعددی است که با فعال شدن دو گیرنده، شامل گیرنده تروپومیوزین کیناز B (TrkB) و گیرنده نوروتروفین p75 انجام می‌شود. مجموعه‌ی این عملکردها در فرایندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک نقشی مهم ایفا می‌کنند. حضور و فعالیت متنوع BDNF نشان‌دهنده‌ی نقش بالقوه آن در پاتوژنز، پیشرفت و درمان اختلالات عصبی و روان‌پزشکی است. بدلیل افزایش روزافزون استفاده از ظروف یکبار مصرف و با تکیه بر اینکه PFOA به راحتی قادر به عبور از جفت و سد خونی مغزی می‌باشد، این مطالعه با هدف بررسی اثر مواجهه با پرفلئوروکتانویک اسید در دوران بارداری بر بیان فاکتور نوروتروفیکی مشتق از مغز در مغز نوزاد موش صحرایی انجام شد.

روش‌ها

گروه‌بندی

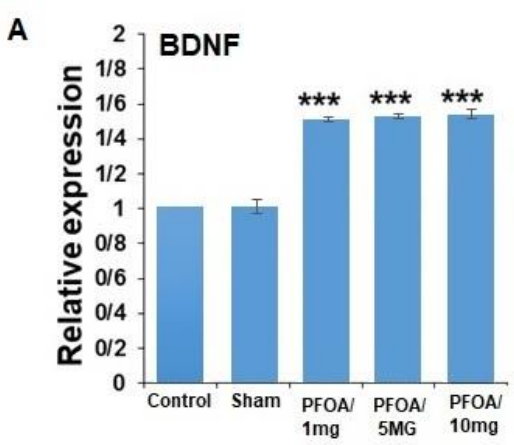
پژوهش حاضر نوعی مطالعه‌ی تجربی است که بر روی مغز نوزادان ۳۵ موش صحرایی باردار نژاد ویستار در دانشکده‌ی پزشکی اصفهان انجام گرفت. تمام مراقبت‌های حیوانی و روش‌های آزمایشگاهی مطابق با کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گردید. موش‌های باردار در پنج گروه ۷تایی شامل گروه شاهد، گروه شم (گاواژ ۲ سی‌سی آب مقطر بصورت روزانه)، گروه‌های mg/kg ۱۰، ۵، ۱ PFOA (گاواژ محلول PFOA از روز اول حاملگی تا پایان دوره‌ی بارداری)، قرار داده شده‌اند. در پایان مطالعه، بعد از بیهوشی عمیق نوزادان بیست روزه، کرانیوتومی انجام شده و مغز نوزادان خارج گردیده و جهت بررسی بیان ژن و پروتئین مورد استفاده قرار گرفت.

تکنیک Real Time PCR

بعد از خارج کردن مغزها، RNA موجود در بافت مغز با استفاده از کیت Total RNA Prep Kit (For Tissue) محصول شرکت BioFACT استخراج گردید. بدین منظور ابتدا، مغز کاملاً خرد شد و در ادامه مراحل استخراج RNA مطابق با پروتکل ارائه شده انجام گردید. در ادامه، تعیین کیفیت و میزان RNA استخراج شده با دستگاه اسپکتروفتومتر بررسی شد و جهت سنتز cDNA مورد استفاده قرار گرفت. در نهایت با دستگاه Stepone Plus Applied Biosystems و رنگ فلورسانس SYBR Green، تکثیر DNA انجام شد. لازم به ذکر است که از ژن β-actin به عنوان ژن رفرانس (Housekeeping) استفاده گردید. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش در شکل شماره 1B دیده می‌شود.

تکنیک ELISA

به منظور بررسی میزان پروتئین BDNF از روش الیزا استفاده گردید. در ابتدا بافت‌ها با استفاده از PBS سرد شسته شدند سپس به قطعات کوچک خرد شدند. در ادامه به ازای هر ۱۰ میلی‌گرم بافت مغز، ۱۰۰ میکرولیتر بافر استخراج کننده استفاده شد و سوسپانسیون حاصله با یک دستگاه سونیکاتور پروب (بر روی یخ) به صورت همگن درآمد. بعد از عمل رقیق‌سازی، به ازای هر ۵۰ میکرولیتر از عصاره‌ی بافت، ۱۵۰ میکرولیتر بافر خنثی‌کننده استفاده شد و مخلوط تهیه شده برای انجام الیزا مورد استفاده قرار گرفت. سپس ۱۰۰µL از هر یک از محلول‌های استاندارد، بلانک و نمونه‌ها به هر یک از چاهک‌ها اضافه گردید و بعد از انکوبه کردن به مدت ۹۰ دقیقه در دمای اتاق و شستشو با بافر شستشوی 1X، ۱۰۰ میکرولیتر از آنتی‌بادی ویژه برای تشخیص BDNF به هر چاهک اضافه و سپس با سیلر پلیت پوشیده شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق، بر روی یک شیکر با دور ۱۴۰ دور در دقیقه قرار داده شد. سپس محلول موجود در هر چاهک آسپیره شد و مطابق قبل عمل شتشوی چاهک‌ها انجام گردید. سپس ۱۰۰ میکرولیتر از 1x streptavidin-HRP conjugate به هر چاهک اضافه شد و بعد از پوشاندن با سیلر پلیت در دمای اتاق، بر روی یک شیکر با دور ۱۴۰ دور در دقیقه قرار داده شد. فرایند آسپیراسیون/شستشو مشابه مرحله‌ی قبل تکرار گردید. در ادامه ۱۰۰ µL محلول بستر



B

Gene	Primer sequences
Bdnf-F	5'-GAACGGGAGGGGTAGATTTC-3'
Bdnf-R	5'-CAACCAGAATGGAGAGTGAAGA-3'
B-Actin-F	5'-CAGCTATGTGGGGGACGAAG-3'
B- Actin-R	5'-TCCGTTAGCAAGGTCGGATG-3'

شکل ۱. نتایج تکنیک Real-Time PCR و توالی پرایمرهای استفاده شده.

A: مقایسه‌ی میزان بیان ژن Bdnf در گروه‌های تیمار با گروه‌های شاهد و شم (*: بیانگر P < ۰/۰۰۱ می‌باشد). B: توالی پرایمرهای مورد استفاده.**

(Tetramethylbenzidine یا TMB و یا سوبسترای کروموژنیک) به هر چاه اضافه گردید و با سیلر Plate جدید پوشانده شد و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و دور از نور انکوبه شد. با افزودن محلول سوبسترا، مایع آبی شد. سپس ۵۰ µL محلول توقف به هر چاه اضافه شد. با افزودن محلول توقف، مایع تغییر رنگ داد و به رنگ زرد درآمد. در نهایت با استفاده از میکروپلیت خوان، میزان پروتیین موجود در نمونه را در طول موج ۴۵۰ نانومتر اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. آنالیز و مقایسه‌ی داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس One way ANOVA و تست تعقیبی Tokey انجام شد. مقدار P <۰/۰۵ به عنوان اختلاف میانگین داده‌ها از لحاظ آماری در نظر گرفته شد.

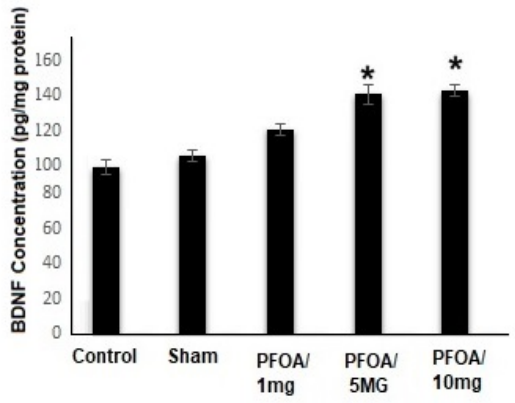
یافته‌ها

نتایج بررسی ژن BDNF با استفاده از تکنیک Real Time PCR

بیان ژن BDNF در گروه‌های تیمار با PFOA در مقایسه با گروه‌های شاهد و شم، افزایش معنی‌داری داشت و به ترتیب در گروه mg/kg ۱ PFOA (P < ۰/۰۱)، در گروه ۵ mg/kg PFOA (P < ۰/۰۰۱) و در گروه ۱۰ mg/kg PFOA (P < ۰/۰۰۱) گزارش گردید (شکل 1A).

نتایج بیان پروتئین با استفاده از تکنیک ELISA

نتایج نشان داد که بیان پروتئین Bdnf در هر سه گروه تیمار با PFOA در مقایسه با گروه‌های شاهد و شم افزایش داشت و به ترتیب در گروه ۵ mg/kg PFOA (P < ۰/۰۵) و در گروه mg/kg ۱۰ PFOA (P < ۰/۰۵) بصورت معنی‌دار مشاهده گردید (شکل ۲).



شکل ۲. نتایج تکنیک ELISA. مقایسه‌ی میزان پروتئین BDNF در گروه‌های تیمار با گروه‌های شاهد و شم (*: بیانگر P < ۰/۰۵ می‌باشد).

بحث

به دنبال ابتلا بـه بیماری‌هـای تخریب‌کننـده‌ی مـزمن و اتوایمیـون، اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود. در پیدایش این بیماری‌ها، عوامل ژنتیکی و محیطی نظیر عفونت‌های میکروبـی، ویروسی، مواجهه با ترکیبات سمی و دیگر عوامل ناشناخته دخالـت دارند. با توجه به افزایش مصرف مواد سنتتیک در مصارف روزانه و نامشخص بودن اثر این مواد سنتتیک بر روی دسـتگاه عصـبی، لازم است که تحقیقات گسـترده‌ای در ایـن زمینـه انجـام شـود. یکـی از ترکیباتی که در ظروف یـک بـار مصـرف، ظـروف تفلـون، ظـروف بسته‌بندی غذا و بسیاری از محصـولات دیگـر مـورد اسـتفاده قـرار می‌گیرد ترکیبات خانواده پرفلئوروالکلیل اسید است که فراوان‌تـرین ترکیب ایـن خـانواده، پرفلئوروواکتانویـک اسـید است. روش‌هـای حذف این ترکیب از محصولات صنعتی ناکارآمد بوده است. عـلاوه بر ایـن، ترکیـب مـذکور در سـرم خـون همـه‌ی انسـان‌های سـاکن کشورهای صنعتی ردیابی شده است. اهمیت این موضـوع هنگـامی دو چندان می‌شود که تحقیقات نشان داده است که این ماده در شیر مادر نیز وجود دارد و به راحتی می‌تواند از طریق جفـت وارد بـدن جنین شود. بنابراین در مطالعه‌ی حاضر بررسی اثرات سوء احتمـالی این ماده‌ی شیمیایی بر روی فاکتور BDNF که یکی از فاکتورهـای مهم و مؤثر بر رشد و تکامل مغز می‌باشد، مورد بررسی قرار گرفت.

نوروتروفین‌هـا در فراینـدهای نـوروژنز و گلیـوژنز ضـروری هستند. در مطالعه‌ای ثابت شده است که سلول‌های بنیـادی عصـبی، در میان دیگر سلول‌ها، BDNF را به میزان زیـادی ترشـح می‌کننـد (۱۴). اخیـراً اثبـات شـده اسـت کـه، نـوروژنز و گلیـوژنز در پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری‌ها نظیر بیماری‌های روان‌پزشـکی، اخـتلالات عصـبی یـا اخـتلالات عـاطفی دخالـت دارنـد (۱۵). از آن‌جایی که نوروتروفین‌ها، اثرات محافظت‌کننـده‌ی عصـبی دارنـد، میـزان آنهـا احتمـالاً در شـرایط خاصـی ماننـد مواجهـه بـا عوامـل توکسیک تغییر خواهد کرد.

تحقیقـات قبلـی نشـان داده اسـت کـه قـرار گـرفتن در معـرض PFOA باعث ایجـاد تغییراتـی در متیلاسـیون DNA می‌شـود و لـذا می‌تواند باعث تغییرات بیان ژنی شود (۱۶، ۱۷).

BDNF نوعی پروتئین با وزن ملکولی ۲۷ کیلو دالتـون نقشـی مهم در جلوگیری از مرگ نورونی، بقاء و پیشرفت تمـایز نـورونی، تنظـیم انتشـار نوروترانسـمیترها، رشـد دنـدریت‌ها، نگهـداری و محافظت از آکسون‌ها بر عهده دارد و مطالعات نشـان می‌دهنـد کـه استفاده از این فاکتور بعد از آسیب‌های عصبی از دژنراسیون نورونی جلوگیری می‌کند. همانطوری کـه در شـکل ۱ مشـاهده می‌شـود در گروه‌هایی که در معرض PFOA بوده‌اند، بیان ژن BDNF نسبت به گروه‌های شاهد و شم به صورت معنی‌داری افزایش پیدا کرده است. بعلاوه میزان بیان پروتئین‌های BDNF هم افزایش داشته است و در راستای افزایش بیـان ژن مربوطـه می‌باشـد. در توجیـه ایـن مسـأله می‌توان گفت که عبور PFOA از جفت و ورود آن به بـدن جنـین می‌تواند باعث افزایش میزان هیدروژن پراکسید و مالون دی‌آلدهیـد شود. هیدروژن پراکسید و مالون دی آلدئید، مارکرهایی هسـتند کـه فعالیت استرس اکسیداتیو PFOA را نشان می‌دهند. بنابراین فعالیت استرس اکسـیداتیو PFOA باعـث کـاهش میـزان Bcl2 و افـزایش میزان P53 و BAX می‌شود کـه بـه دنبـال آن آپوپتـوز سـلولی رخ می‌دهد. افزایش میزان بیان BDNF احتمالاً به صورت یک مکانیسم جبرانی برای پیشگیری از اثرات مخرب PFOA بر فراینـد نـوروژنز و تکامل مغزی می‌باشد.

مطالعات نشان داده است که قرار گـرفتن در معـرض PFOA قبـل از تولـد می‌توانـد بـر فعالیت‌هـای حرکتـی در ۲ سـالگی (۱۸)، توانایی‌هـای حرکتـی بینـایی در دوران کـودکی (۱۹، ۲۰)، نمـرات آزمـون هـوش در کودکـان ۵ و ۸ سـاله (۲۱، ۲۲) و عملکـرد اجرایـی در ۸ سـالگی (۲۳) تأثیرگذار باشد.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۱ توسط Yu و همکاران انجام شـد، مشخص گردید که قرار گرفتن در معرض پرفلوروآلکیل محیطی نظیـر PFOA قبل از تولد، با افزایش سطح BDNF در خون بند نـاف و بـه ویژه در جنین‌های پسر همراه اسـت کـه در راسـتای نتـایج مطالعـه‌ی حاضر بود (۲۴).

همچنین در مطالعه‌ای دیگر، اثبات شد که قرار گرفتن در معـرض ترکیبـات پرفلوروآلکیـل در لارو zebrafish بـه طـور خـاص اثـرات مورفومتریک نظیر افزایش طول بدن را به همـراه داشـته اسـت و ایـن مهم با افزایش سطح BDNF همراه بوده اسـت (۲۵). وجـود ارتبـاط محافظتی بین قرار گرفتن در معرض PFOA در اوایل بارداری و رشد عصبی به اثبات رسیده است.

همچنـین مطالعـات آزمایشـگاهی گـزارش کرده‌انـد کـه PFOA آگونیسـت Peroxisome proliferator activated receptors-g (PPAR-g) می‌باشند (۲۶، ۲۷) و افزایش فعالیت این رسـپتور باعـث بروز عملکرد محافظت‌کنندگی نورونی می‌شـود (۲۸). از آنجـایی کـه بیان PPAR-g عمدتاً در میکروگلیا و آستروسیت‌های مغز که منطقه‌ی اصلی بیـان BNDF نیـز هسـتند رخ می‌دهـد (۲۹) بـه احتمـال زیـاد افزایش بیان BDNF در مطالعـه‌ی حاضـر بـه دلیـل افـزایش فعالیـت رسپتور PPAR-g می‌باشد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مواجهه با PFOA در دوره‌ی بارداری باعث افزایش بیان ژن و پروتئین BDNF می‌شود. افزایش این فاکتور احتمالاً بصورت نوعی مکانیسم محافظتی در برابر اثرات مخرب PFOA وارد عمل می‌شود و با سرکوب اثرات اکسیدانی و آپاپتوزی این ترکیب، فرایند نوروژنز را حمایت می‌کند.

تشکر و قدر دانی

این مقاله حاصل بخشی از نتایج پایان‌نامه‌ی دانشجویی دوره کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۴۰۳۷۹ مصوب معاونت محترم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که نویسندگان از مسؤولین محترم دانشگاه کمال تشکر را دارند.

References

1. Ghosouri S, Bakhtiari M, Mitra S, Ghasemi N. Valproic acid effects on human adipose-derived stem cell differentiation into oligodendrocytes and improved remyelination in a mouse model of Multiple Sclerosis. Int J Dev Biol 2023; 67(3): 101-8.
2. Ghosouri S, Soleimani M, Bakhtiari M, Ghasemi N. Evaluation of in vivo lithium chloride effects as a GSK3-β inhibitor on human adipose derived stem cells differentiation into oligodendrocytes and re-myelination in an animal model of multiple sclerosis. Mol Biol Rep 2023; 50(2): 1617-25.
3. Sungur Ş. Dietary exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS): a review of recent literature. Toxin Reviews 2018; 37(2): 106-16.
4. Harrad S, Wemken N, Drage DS, Abdallah MA, Coggins AM. Perfluoroalkyl substances in drinking water, indoor air and dust from Ireland: implications for human exposure. Environ Sci Technol 2019; 53(22): 13449-57.
5. Teaf CM, Garber MM, Covert DJ, Tuovila BJ. Perfluorooctanoic acid (PFOA): environmental sources, chemistry, toxicology, and potential risks. Soil and Sediment Contamination: An International Journal 2019; 28(3): 258-73.
6. Jian J-M, Guo Y, Zeng L, Liang-Ying L, Lu X, Wang F, et al. Global distribution of perfluorochemicals (PFCs) in potential human exposure source–a review. Environment international 2017; 108: 51-62.
7. Loccisano AE, Longnecker MP, Campbell Jr JL, Andersen ME, Clewell III HJ. Development of PBPK models for PFOA and PFOS for human pregnancy and lactation life stages. J Toxicol Environ Health A 2013; 76(1): 25-57.
8. Brede E, Wilhelm M, Göen T, Müller J, Rauchfuss K, Kraft M, et al. Two-year follow-up biomonitoring pilot study of residents' and controls' PFC plasma levels after PFOA reduction in public water system in Arnsberg, Germany. Int J Hyg Environ Health 2010; 213(3): 217-23.
9. Seals R, Bartell SM, Steenland K. Accumulation and clearance of perfluorooctanoic acid (PFOA) in current and former residents of an exposed community. Environ Health Perspect 2010; 119(1): 119-24.
10. Li K, Gao P, Xiang P, Zhang X, Cui X, Ma LQ. Molecular mechanisms of PFOA-induced toxicity in animals and humans: Implications for health risks. Environ Int 2017; 99: 43-54.
11. Waheed Z, Choudhary J, Jatala FH, Fatimah, Noor A, Zerr I, Zafar S. The role of tau proteoforms in health and disease. Mol Neurobiol 2023; 60(9): 5155-66.
12. Yuan Z, Zhang J, Zhao B, Miao Z, Wu X. Effects of perfluorooctanoic acid on neural genes expression and neuronal morphology in the planarian Dugesia japonica. Chemistry and Ecology 2016; 32(6): 575-82.
13. Coppedè F, Migliore L. DNA damage in neurodegenerative diseases. Mutat Res 2015; 776: 84-97.
14. Prautsch KM, Schmidt A, Paradiso V, Schaefer DJ, Guzman R, Kalbermatten DF, et al. Modulation of human adipose stem cells' neurotrophic capacity using a variety of growth factors for neural tissue engineering applications: axonal growth, transcriptional, and phosphoproteomic analyses in vitro. Cells 2020; 9(9): 1939.
15. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo J. Gliogenesis and glial pathology in depression. CNS Neurol Disord Drug Targets 2007; 6(3): 219-33.
16. Guerrero-Preston R, Goldman LR, Brebi-Mieville P, Ili-Gangas C, LeBron C, Witter FR, et al. Global DNA hypomethylation is associated with in utero exposure to cotinine and perfluorinated alkyl compounds. Epigenetics 2010; 5(6): 539-46.
17. Ma Y, Yang J, Wan Y, Peng Y, Ding S, Li Y, et all. Low-level perfluorooctanoic acid enhances 3 T3-L1 preadipocyte differentiation via altering peroxisome proliferator activated receptor gamma expression and its promoter DNA methylation. J Appl Toxicol 2018; 38(3): 398-407.

18. Harris MH, Oken E, Rifas-Shiman SL, Calafat AM, Ye X, Bellinger DC, Webster TF, et al. Prenatal and childhood exposure to per-and polyfluoroalkyl substances (PFASs) and child cognition. Environ Int 2018; 115: 358-69.
19. Vuong AM, Yolton K, Xie C, Dietrich KN, Braun JM, Webster GM, et al. Prenatal and childhood exposure to poly-and perfluoroalkyl substances (PFAS) and cognitive development in children at age 8 years. Environ Res 2019; 172: 242-8.
20. Liew Z, Ritz B, Bach CC, Asarnow RF, Bech BH, Nohr EA, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and IQ scores at age 5; a study in the Danish National Birth Cohort. Environ Health Perspect 2018; 126(6): 067004.
21. Wang Y, Rogan WJ, Chen HY, Chen PC, Su PH, Chen HY, et al. Prenatal exposure to perfluroalkyl substances and children's IQ: The Taiwan maternal and infant cohort study. Int J Hyg Environ Health 2015; 218(7): 639-44.
22. Luo J, Xiao J, Gao Y, Ramlau-Hansen CH, Toft G, Li J, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and behavioral difficulties in childhood at 7 and 11 years. Environ Res 2020; 191: 110111.
23. Vuong AM, Yolton K, Wang Z, Xie C, Webster GM, Ye X, et al. Childhood perfluoroalkyl substance exposure and executive function in children at 8 years. Environ Int 2018; 119: 212-9.
24. Yu G, Luo F, Nian M, Li S, Liu B, Feng L, et al. Exposure to Perfluoroalkyl substances during pregnancy and fetal BDNF level: a prospective cohort study. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 653095.
25. Annunziato KM, Jantzen CE, Gronske MC, Cooper KR. Subtle morphometric, behavioral and gene expression effects in larval zebrafish exposed to PFHxA, PFHxS and 6: 2 FTOH. Aquat Toxicol 2019; 208: 126-37.
26. Behr AC, Plinsch C, Braeuning A, Buhrke T. Activation of human nuclear receptors by perfluoroalkylated substances (PFAS). Toxicol In Vitro 2020; 62: 104700.
27. Fleisch AF, Rifas-Shiman SL, Mora AM, Calafat AM, Ye X, Luttmann-Gibson H, Gillman MW, et al. Early-life exposure to perfluoroalkyl substances and childhood metabolic function. Environ Health Perspect 2017; 125(3): 481-7.
28. Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. Front Biosci 2008; 13: 1813.
29. Bernardo A, Levi G, Minghetti L. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ) and its natural ligand 15-deoxy-Δ12, 14-prostaglandin J2 in the regulation of microglial functions. Eur J Neurosci 2000; 12(7): 2215-23.

DOI: *10.48305/jims.v42.i779.0711*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 42, No. 779, 3rd Week, October 2024**

Received: 08.04.2024 Accepted: 05.10.2024 Published: 11.10.2024

The Effect of Exposure to Perfluorooctanoic Acid During Pregnancy on the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the Newborn Rat Brain

Satar Doghi[1], Zeinolabedin Sharifian Dastjerdi[2], Nazem Ghasemi[3]

Original Article

Abstract

Background: Following exposure to toxic agents, structural and functional changes occur in neurons. These changes can lead to the nervous system dysfunction, such as sensorimotor disorders. In the current study, we investigated how exposure to perfluorooctanoic acid during pregnancy affects the expression of brain-derived neurotrophic factors in the brains of newborn rats.

Methods: The brains of newborn Wistar rats which divided into five groups include control, sham and three PFOA receiving groups were used. In the PFOA groups, this compound was gavage with a dose of 1, 5 and 10 mg daily. The brains of newborn mice were removed 20 days after birth and the level of neurotrophic factors derived from these samples was evaluated using ELISA and Real Time PCR methods.

Findings: The results showed that the mean expression of the BDNF gene significantly increased in the PFOA-receiving groups compared to other groups ($P \leq 0.001$). Also, there was a significant increase in BDNF protein expression in the groups that received doses of 5 and 10 mg of PFOA compared to the control and sham groups ($P \leq 0.05$).

Conclusion: The results of this study showed that exposure to a natural pollutant such as PFOA can lead to an increase in BDNF expression, and this increase is probably due to the prevention of the destructive effects of PFOA on the development of the nervous system. Therefore, it is recommended to minimize exposure to PFOA-containing sources as much as possible during pregnancy.

Keywords: Brain-derived neurotrophic factor; Perfluorooctanoic acid; Nerve growth factors

Citation: Doghi S, Sharifian Dastjerdi Z, Ghasemi N. **The Effect of Exposure to Perfluorooctanoic Acid During Pregnancy on the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the Newborn Rat Brain.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(779): 711-17.

1- MSc Student, Department of Anatomical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Nazem Ghasemi, Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: n_ghasemi@med.mui.ac.ir