

ارزیابی بیان فاکتور رشد عصبی (Nerve Growth Factor) NGF در مغز نوزاد موش صحرایی به دنبال مواجهه با پرفلئورواکتانویک اسید

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

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اختلال در بیان ژن‌ها و فاکتورهای رشد عصبی به دلیل مواجهه با آلاینده‌های پایدار در طبیعت می‌تواند منجر به بروز اختلالات عملکردی در سیستم عصبی شود. در مطالعه‌ی حاضر، اثرات مواجهه با پرفلئورواکتانویک اسید (Perfluorooctanoic acid) PFOA در دوران بارداری بر بیان فاکتور رشد عصبی در مغز موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: از مغز نوزادان ۳۵ عدد موش صحرایی باردار که در پنج گروه شاهد، شش، گروه دریافت‌کننده ۱mg/kg PFOA، گروه دریافت‌کننده ۵mg/kg PFOA و گروه دریافت‌کننده ۱۰mg/kg PFOA تقسیم شده بودند استفاده شد. در گروه‌های دریافت‌کننده PFOA، این ترکیب بصورت روزانه گاوژاژ گردید. ۲۰ روز بعد از زایمان، مغز موش‌های نوزاد خارج شده و با استفاده از روش‌های ELISA و Real Time PCR، بیان فاکتورهای رشد عصبی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میانگین بیان ژن NGF در گروه‌های دریافت‌کننده PFOA و بویژه در گروه ۵mg/kg PFOA نسبت به سایر گروه‌ها افزایش معنی‌داری داشت ($P \leq 0.001$). همچنین میزان بیان پروتئین NGF در گروه دریافت‌کننده ۵ میلی‌گرم PFOA، ($P \leq 0.01$) و در گروه ۱۰ میلی‌گرم PFOA ($P \leq 0.05$) نسبت به گروه‌های شاهد و شش، افزایش معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که مواجهه با PFOA در زمان حاملگی می‌تواند منجر به افزایش بیان فاکتور رشد عصبی شود. این مهم می‌تواند از بروز اختلالات عصبی ناشی از مواجهه با عوامل توکسیک جلوگیری کند.

واژگان کلیدی: پرفلئورواکتانویک اسید؛ فاکتور رشد عصبی؛ بیماری‌های عصبی

ارجاع: دوغی ستار، شریفیان دستجردی زین العابدین، قاسمی ناظم. ارزیابی بیان فاکتور رشد عصبی (Nerve Growth Factor) NGF در مغز

نوزاد موش صحرایی به دنبال مواجهه با پرفلئورواکتانویک اسید. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۷۷): ۶۵۱-۶۵۶.

نیم تا یک سال و نیم است (۳)، فرصت بالقوه‌ای را برای ایجاد اثرات نامطلوب بر سلامتی انسان فراهم می‌کند. مطالعات متعددی اثرات نامطلوب قرار گرفتن جنین‌ها در معرض سموم محیطی را مورد بررسی قرار داده‌اند. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که PFOA از جمله سموم محیطی است که به آسانی جذب می‌شود و عمدتاً در کبد و کلیه که به عنوان اندام‌های هدف اصلی عمل می‌کنند، تجمع می‌یابند و باعث باعث سمیت کبدی، سمیت کلیوی، سمیت ایمنی و سمیت رشدی می‌شوند.

در مطالعه‌ی دیگری اثبات شده است که قرار گرفتن در

مقدمه

پرفلورواکتانویک اسید (Perfluorooctanoic acid) PFOA، یکی از مهم‌ترین اسیدهای پرفلئورواکتیل (PFAAs) است که به طور گسترده در زمینه‌های مختلف صنعتی و محصولات مصرفی نظیر تولید فلوروپلیمرها، محصولات بسته‌بندی غذا، ظروف تفلون، محصولات ضد آب و روغن صنعتی استفاده می‌شود (۱). این ماده‌ی شیمیایی محیطی معمولاً از طریق رژیم غذایی و آب آشامیدنی وارد بدن انسان می‌شود و حضور آن در خون انسان، شیر مادر و سرم بند ناف به اثبات رسیده است (۲). به دلیل اینکه نیمه عمر بیولوژیکی PFOA در انسان تقریباً

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

روش‌ها

پژوهش حاضر نوعی مطالعه‌ی تجربی است که بر روی مغز موش‌های نوزاد مربوط به ۳۵ عدد موش صحرایی نژاد wistar در دانشکده‌ی پزشکی اصفهان انجام گرفت. روش‌های آزمایشگاهی و مراقبت‌های حیوانی طبق مقررات و مطابق با اصول کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (۱۴۰۳، ۰۲۳) انجام شد. موش‌های باردار در گروه‌های ۷ تایی شامل گروه شاهد، گروه شم (گاواژ ۲ سی سی آب مقطر بصورت روزانه)، گروه‌های ۱۰ mg/kg، ۵، ۱، PFOA، (گاواژ محلول PFOA از روز اول حاملگی تا پایان دوره‌ی بارداری)، قرار داده شدند. در پایان مطالعه و به منظور خارج کردن مغز، بیهوشی عمیق به نوزادان، بیست روزه داده شد و سپس کرانیوتومی انجام گردید و مغز نوزادان خارج شد و جهت بررسی بیان ژن و پروتئین NGF مورد بررسی قرار گرفتند.

روش Real Time PCR

به منظور بررسی بیان ژن NGF، در ابتدا کل محتوای RNA موجود در بافت مغز با استفاده از کیت Total RNA Prep (For Tissue) Kit محصول شرکت BioFACT استخراج گردید. برای انجام این کار، ابتدا مغز موش‌ها کاملاً خرد شد و در ادامه مراحل استخراج RNA مطابق با پروتکل ارائه شده توسط شرکت انجام گرفت. در ادامه تعیین کیفیت و میزان RNA استخراج شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت با استفاده از کیت مخصوص سنتز cDNA و استفاده از 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 شماره‌ی IB دیده می‌شود.

روش ELISA

برای انجام این تکنیک، ابتدا بافت‌ها با استفاده از PBS سرد شسته شدند و سپس خرد شدند. بعد از استفاده از بافر استخراج کننده، سوسپانسیون حاصله با یک دستگاه سونیکاتور پروب (بر روی یخ) به صورت همگن درآمد و در ادامه، عمل رقیق‌سازی انجام شد. بعد از اضافه کردن ۵۰ میکرولیتر از عصاره‌ی بافت، به ۱۵۰ میکرولیتر بافرخشی کننده، مراحل الیزا انجام گرفت. بدین منظور ۱۰۰ میکرولیتر از هر یک از محلول‌های استاندارد، بلانک و نمونه‌ها به چاهک‌های جداگانه ای اضافه گردید و بعد از انکوبه کردن به مدت ۹۰ دقیقه و شستشو، ۱۰۰ میکرولیتر از آنتی‌بادی ویژه برای تشخیص NGF به هر چاهک اضافه شد و بعد از پوشاندن آن به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق، بر روی یک شیکر (با دور ۱۴۰ دور در دقیقه) قرار داده شد. بعد از آسپیره کردن هر چاهک و شستوی ۱۰۰ میکرولیتر از 1x streptavidin-HRP conjugate به هر

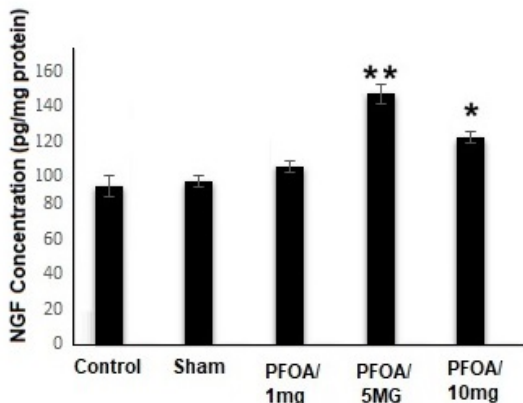
معرض PFOA منجر به تغییر هموستاز سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی و ایجاد استرس اکسیداتیو در بدن می‌شود (۴). همچنین تغییر در متیلاسیون DNA، دیس لیپیدی، اضافه وزن، اختلال در نوروزن و فرایند میلیناسیون از دیگر اثرات سمی این ترکیب به حساب می‌آید (۵). PFOA با تغییر در نفوذ سلول‌های CD4 + و CD8 + به مغز منجر به مسمومیت و ناهنجاری‌های عصبی می‌شود (۶). بعلاوه اختلال در ساختار سیناپس‌ها، التهاب عصبی، افزایش فعالیت سلول گلیال و کاهش فاکتورهای رشد عصبی به دنبال مواجهه با PFOA ایجاد می‌شود.

فاکتورهای رشد عصبی و یا نوروتروفین‌ها مجموعه‌ای از پروتئین‌ها، متعلق به خانواده‌ی فاکتورهای رشد مشتق از عصب، خانواده‌ی فاکتورهای رشد مشتق از سلول‌های گلیال و خانواده‌ی سیتوکین‌های نوروپپتیک می‌باشند که برای اولین بار به عنوان عوامل بقای نورون‌های سمپاتیک و حسی شناسایی شدند. این عوامل نقشی مهم در بقا و عملکرد صحیح نورون‌ها در سیستم عصبی مرکزی و محیطی بر عهده دارند. در دسترس بودن نوروتروفین برای حفظ عملکرد سیناپسی و انعطاف‌پذیری، بقای سلول‌های عصبی، مورفولوژی و تمایز بسیار مهم می‌باشد (۷).

فاکتورهای رشد عصبی (Nerve growth factors) NGF در سال ۱۹۵۲ توسط Levi-Montalcini کشف شد و تنظیم فرایندهای بیولوژیکی متعددی را به این فاکتور نسبت می‌دهند که از جمله‌ی آن می‌توان به بقای سلول‌های بتای پانکراس، تنظیم سیستم ایمنی، رشد و تمایز نورون‌ها، بهبود عملکردهای نوروترانسمیتری در سیستم عصبی محیطی و نورون‌های کولینرژیک در سیستم عصبی مرکزی اشاره کرد (۸). در مطالعه‌ی اثبات شده است که NGF برای بقا و نگهداری نورون‌های سمپاتیک و نورون‌های حسی بسیار مهم است و در غیاب آن این سلول‌ها دچار آپوپتوز می‌شوند. غلظت این فاکتور در نورون‌ها و مایع مغزی نخایی با افزایش سن کاهش پیدا می‌کند و لذا می‌تواند عملکرد و ساختار سیستم عصبی را تحت تأثیر قرار دهد. با اتصال این فاکتور به رسپتور تیروزین کینازی نوع A و گلیکوپروتئین p75 فعالیت‌های اتوفسفوریلیشن و بیان ژنی در داخل سلول رقم می‌خورد. مطالعات نشان داده‌اند که فاکتور NGF و رسپتور Trk A نقش بسیار مهمی در تکامل سیستم عصبی دارد و فقدان این رسپتور باعث ایجاد نقایص تکاملی در سیستم عصبی می‌شود (۹، ۱۰). بدلیل افزایش روزافزون تولید و استفاده از محصولات محتوی PFOA و نظر بر اینکه این ماده‌ی سمی به راحتی قادر به عبور از جفت و سد خونی مغزی می‌باشد، این مطالعه با هدف ارزیابی بیان فاکتور رشد عصبی در مغز نوزاد موش صحرایی به دنبال مواجهه با پرفلئورواکتانویک اسید در دوره‌ی بارداری انجام شد.

نتایج بیان پروتئین NGF با استفاده از تکنیک ELISA

نتایج نشان داد که بیان پروتئین NGF در هر سه گروه تیمار با PFOA در مقایسه با گروه‌های شاهد و شام افزایش داشت اما در گروه PFOA 5mg/kg ($P < 0/001$) و در گروه PFOA 10mg/kg ($P < 0/05$) بصورت معنی‌دار مشاهده گردید (شکل ۲).



شکل ۲. نتایج تکنیک ELISA. مقایسه‌ی میزان پروتئین NGF در گروه‌های تیمار با گروه‌های شاهد و شام
 (*: بیانگر $P < 0/05$ و **: بیانگر $P < 0/01$ می‌باشد).

بحث

اسید پرفلوروکتانویک، یکی از اعضای ترکیبات پلی‌فلورینه، یک ماده‌ی شیمیایی پایدار در محیط زیست است که به دلیل خواص ضد آب و روغن آن و مقاومت در برابر حرارت و واکنش‌های شیمیایی بصورت وسیع در صنایع استفاده می‌شود. اصلی‌ترین راه ورود این ترکیب به بدن انسان، مصرف مواد غذایی و آب آلوده و همچنین استنشاق گرد و غبار می‌باشد. در مطالعات گذشته اثبات شده است که کل جمعیت انسانی بصورت روزانه در معرض ۰/۳-۱۵۰ نانوگرم بر کیلوگرم PFOA قرار می‌گیرند (۱۱، ۱۲). در مطالعات انسانی و حیوانی، توزیع PFOA در بافت‌هایی نظیر کبد، کلیه‌ها، ریه‌ها، غده تیروئید، استخوان‌ها و مغز به اثبات رسیده است و وجود این ترکیب در شیر و توانایی عبور آن از سد خونی مغزی تأیید شده است (۱۳-۱۵).

در مطالعات اپیدمیولوژی یک رابطه بین قرار گرفتن در معرض PFOA و اثرات نامطلوب آن بر سلامتی بسیاری از اندام‌ها و سیستم‌های بدن و بویژه در کبد گزارش شده است (۱۶، ۱۷).

با این حال، اطلاعات در مورد اثرات PFOA در بافت مغز نسبتاً کمیاب است و به دلیل نیمه عمر طولانی آن در سرم و توانایی عبور از جفت، نگرانی‌هایی در مورد اثرات این ترکیب بر رشد طبیعی مغز بویژه در جنین و نوزادان بوجود آورده است. بنابراین در مطالعه‌ی

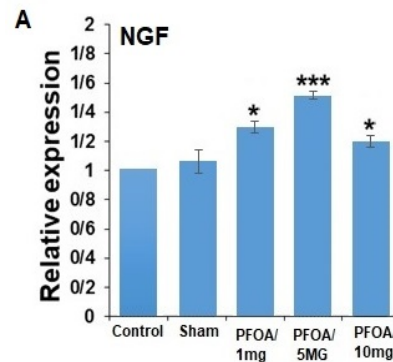
چاهک اضافه گردید و در دمای اتاق، بر روی شیکر قرار داده شد. بعد از شستشو ۱۰۰ میکرولیتر محلول بستر (Tetramethylbenzidine یا TMB و یا سوبسترای کروموزنیک) به هر چاه اضافه و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و دور از نور انکوبه شد. در نهایت، ۵۰ میکرولیتر محلول توقف به هر چاهک اضافه شد و با افزودن محلول توقف، مایع تغییر رنگ داده شده با استفاده از میکروپلیت خوان، و در طول موج ۴۵۰ نانومتر ارزیابی شد.

آنالیز و مقایسه‌ی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) و استفاده از آزمون آنالیز واریانس One way ANOVA و تست تعقیبی Tokey انجام شد. مقدار $P < 0/05$ به عنوان اختلاف میانگین داده‌ها از لحاظ آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تکنیک Real Time PCR و نتایج بررسی ژن NGF

بیان ژن NGF در گروه‌های تیمار با PFOA در مقایسه با گروه‌های شاهد و شام افزایش معنی‌داری داشت و به ترتیب در گروه 1mg/kg PFOA ($P < 0/05$)، در گروه 5mg/kg PFOA ($P < 0/001$) و در گروه 10mg/kg PFOA ($P < 0/05$) گزارش گردید (شکل 1A).



Gene	Primer sequences
<i>Ngf-F</i>	5'-CATCGCTCTCCITCACAGAGTT-3'
<i>Ngf-R</i>	5'-TGACGGTTCTGCCTGTACG-3'
<i>B-Actin-F</i>	5'-CAGCTATGTGGGGGACGAAG-3'
<i>B-Actin-R</i>	5'-TCCGTTAGCAAGGTTCGGATG-3'

شکل ۱. نتایج تکنیک Real-Time PCR و توالی پرایمرهای استفاده شده. A: مقایسه‌ی میزان بیان ژن NGF در گروه‌های تیمار با گروه‌های شاهد و شام (*: بیانگر $P < 0/05$ و **: بیانگر $P < 0/001$ می‌باشد).

B: توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه.

که در مطالعه‌ی حاضر مشاهده گردید می‌تواند در جهت کنترل هموستاز کلاسترول در سلول‌های گلیال باشد. افزایش سطح NGF نقشی مهم در محافظت از نورون‌ها در برابر استرس اکسیداتیو ایجاد شده به دلیل مواجهه با PFOA ایفا می‌کند. PFOA از طریق افزایش میزان هیدروژن پراکسید و مالون دی‌آلدئید باعث کاهش میزان Bcl2 و افزایش میزان P53 و BAX می‌شود که به دنبال آن آپوپتوز سلولی رخ می‌دهد. لذا اثرات آنتی‌اکسیدانی NGF می‌تواند بدلیل القای ترشح ApoE توسط سلول‌های گلیال باشد. از طرفی ApoE مانع از آپوپتوز ناشی از قرار گرفتن در معرض پراکسید هیدروژن افزایش یافته توسط PFOA می‌شود (۲۰، ۲۱). در مجموع افزایش میزان بیان NGF احتمالاً به صورت نوعی مکانیسم جبرانی برای پیشگیری از اثرات مخرب PFOA بر فرایند نوروزن و تکامل مغزی می‌باشد.

نتیجه‌گیری

به دنبال مواجهه با PFOA در دوره‌ی بارداری، افزایش بیان ژن و پروتئین NGF در بافت مغزی بوقوع می‌پیوندد. بیان بالای این فاکتور می‌تواند بصورت نوعی مکانیسم محافظتی در برابر اثرات مخرب PFOA وارد عمل شود و با سرکوب اثرات اکسیدانی و آپاپتوزی PFOA، فرایند تکامل مغزی را حمایت کند.

تشکر و قدردانی

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

حاضر بررسی اثرات سوء احتمالی این ماده‌ی شیمیایی بر روی فاکتور NGF که یکی از فاکتورهای مهم و مؤثر بر رشد و تکامل مغز می‌باشد، مورد بررسی قرار گرفت.

همانطور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود در گروه‌هایی که در معرض PFOA بوده‌اند بیان ژن NGF نسبت به گروه‌های شاهد و شم به صورت معنی‌داری افزایش پیدا کرده است. بعلاوه میزان بیان پروتئین‌های NGF هم افزایش داشته است و در راستای افزایش بیان ژن مربوطه می‌باشد. در شرایط طبیعی، غلظت بالایی از این فاکتور در بخش‌های مختلفی از سیستم عصبی مرکزی وجود دارد. غلظت این فاکتور در نورون‌ها و مایع مغزی نخاعی با افزایش سن کاهش پیدا می‌کند.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۱ بر روی سلول‌های رده PC12 رات انجام شد مشخص گردید که ترکیبات محتوی پرفلوروآلکیل نظیر PFOA باعث افزایش بیان NGF می‌شوند که در نتیجه آن رشد استتاله‌های عصبی افزایش پیدا کرده است (۱۸). NGF با اثر بر متابولیسم سلولی بخشی از فعالیت‌های نوروتروفیکی خود را ایفا می‌کند. در مطالعات قبلی ارتباط مستقیم بین سطح سرمی PFOA و کلاسترول به اثبات رسیده است. کلاسترول نقش مهمی در مغز ایفا می‌کند. ورود کلاسترول به بافت مغز توسط سد خونی مغزی مهار می‌شود و لذا متابولیسم کلاسترول به ویژه توسط فعالیت سلول‌های آستروسیتی تنظیم می‌شود. در واقع، سلول‌های عصبی بیوسنتز کلاسترول خود را سرکوب می‌کنند و این استرول را از طریق ذرات غنی از ApoE ترشح شده از آستروسیت‌ها وارد می‌کنند (۱۹).

NGF به طور قابل توجهی ترشح ApoE را در محیط‌های کشت سلولی افزایش می‌دهد. از آنجایی که مواجهه با PFOA می‌تواند باعث افزایش سطح کلاسترول شود، افزایش بیان ژن و پروتئین NGF

References

1. Post GB, Cohn PD, Cooper KR. Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: a critical review of recent literature. *Environ Res* 2012; 116: 93-117.
2. Hui Z, Li R, Chen L. The impact of exposure to environmental contaminant on hepatocellular lipid metabolism. *Gene* 2017; 622: 67-71.
3. Dourson M, Gadagbui B. The Dilemma of perfluorooctanoate (PFOA) human half-life. *Regul Toxicol Pharmacol* 2021; 126: 105025.
4. Wang G, Pan R, Liang X, Wu X, Wu Y, Zhang H, et al. Perfluorooctanoic acid-induced liver injury is potentially associated with gut microbiota dysbiosis. *Chemosphere* 2021; 266: 129004.
5. Geiger SD, Yao P, Vaughn MG, Qian Z. PFAS exposure and overweight/obesity among children in a nationally representative sample. *Chemosphere* 2021; 268: 128852.
6. Neisiani AK, Mousavi MK, Soltani M, Aliomrani M. Perfluorooctanoic acid exposure and its neurodegenerative consequences in C57BL6/J mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2023; 396(10): 2357-67.
7. Skaper SD. Neurotrophic factors: an overview. *Methods Mol Biol* 2018; 1727: 1-17.
8. Razavi S, Nazem G, Mardani M, Esfandiari E, Salehi H, Esfahani SH. Neurotrophic factors and their effects in the treatment of multiple sclerosis. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 53.
9. Markus A, Patel TD, Snider WD. Neurotrophic factors and axonal growth. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12(5): 523-31.
10. Frossard N, Freund V, Advenier C. Nerve growth factor and its receptors in asthma and inflammation. *Eur J Pharmacol* 2004; 500(1-3):453-65.
11. Endirlik BÜ, Eken A, Canpınar H, Öztürk F, Gürbay A. Perfluorooctanoic acid affects mouse brain and liver tissue through oxidative stress. *Arh Hig Rada Toksikol* 2022; 73(2): 148-56.

12. Endirlik BÜ, Bakır E, Boşgelmez İİ, Eken A, Narin İ, Gürbay A. Assessment of perfluoroalkyl substances levels in tap and bottled water samples from Turkey. *Chemosphere* 2019; 235: 1162-71.
13. Coperchini F, Awwad O, Rotondi M, Santini FE, Imbriani M, Chiovato L. Thyroid disruption by perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA). *Journal of endocrinological investigation* 2017; 40(2): 105-21.
14. Pérez F, Nadal M, Navarro-Ortega A, Fàbrega F, Domingo JL, Barceló D, et al. Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ Int* 2013; 59: 354-62.
15. 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.
16. Zou W, Liu W, Yang B, Wu L, Yang J, Zou T, et al. Quercetin protects against perfluorooctanoic acid-induced liver injury by attenuating oxidative stress and inflammatory response in mice. *Int Immunopharmacol* 2015; 28(1): 129-35.
17. Li D, Zhang L, Zhang Y, Guan S, Gong X, Wang X. Maternal exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) causes liver toxicity through PPAR- α pathway and lowered histone acetylation in female offspring mice. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019; 26(18): 18866-75.
18. Yadav A, Verhaegen S, Verbruggen E, Kerhoas M, Huiberts EHW, Hadera MG, et al. A human relevant mixture of persistent organic pollutants (POPs) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) differentially affect glutamate induced excitotoxic responses in chicken cerebellum granule neurons (CGNs) in vitro. *Reprod Toxicol* 2021; 100: 109-19.
19. Colardo M, Petrarola M, Lerza L, Pensabene D, Martella N, Pallottini V, et al. NGF modulates cholesterol metabolism and stimulates ApoE secretion in glial cells conferring neuroprotection against oxidative stress. *Int J Mol Sci* 2022; 23(9): 4842.
20. Gao H, Zheng W, Li C, Xu H. Isoform-specific effects of apolipoprotein E on hydrogen peroxide-induced apoptosis in human induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived cortical neurons. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11582.
21. Lee Y, Aono M, Laskowitz D, Warner DS, Pearlstein RD. Apolipoprotein E protects against oxidative stress in mixed neuronal–glial cell cultures by reducing glutamate toxicity. *Neurochem Int* 2004; 44(2): 107-18.

Evaluation of the Expression of Nerve Growth Factor (NGF) in the Rat Brain after Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposure

Satar Doghi¹, Zeinolabedin Sharifian Dastjerdi², Nazem Ghasemi³

Original Article

Abstract

Background: Impairment of the gene expression and nerve growth factors due to exposure to persistent pollutants in nature can lead to functional disorders in the nervous system. In the present study, the effects of exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) on the expression of nerve growth factors in the rat brain were investigated during pregnancy.

Methods: The brains of 35 pregnant rats were used. the rats were divided into five groups include: control, sham, 1 mg/kg PFOA group, 5 mg/kg PFOA group, and 10 mg/kg PFOA group. In the group that received PFOA, this compound was gavaged daily. The brains of the newborn mice were removed 20 days after delivery, and the expression of nerve growth factors was analyzed using ELISA and Real-Time PCR methods.

Findings: The results showed that NGF gene expression was significantly higher in the PFOA-treated groups, especially in the PFOA/5mg group ($P \leq 0.001$). Also, there was a significant increase in NGF protein expression in the 5 mg PFOA dose group ($P \leq 0.01$) and the 10 mg PFOA group ($P \leq 0.05$) compared to the control and sham groups.

Conclusion: The results of this study showed that exposure to PFOA during pregnancy can lead to increased expression of nerve growth factor. This can prevent the occurrence of neurological disorders caused by exposure to toxic agents.

Keywords: Perfluorooctanoic acid; Nerve growth factor; Neurological disorders

Citation: Doghi S, Sharifian Dastjerdi Z, Ghasemi N. Evaluation of the Expression of Nerve Growth Factor (NGF) in the Rat Brain after Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposure. J Isfahan Med Sch 2024; 42(777): 651-56.

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, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: n_ghasemi@med.mui.ac.ir