

Ceftriaxone Chronic Administration Can Upregulate Glutamate/Cysteine Anti-porter (xCT) and Reduce Seizure Severity in an Animal Model of Temporal Lobe Epilepsy

Amirhossein Vedadian¹, Masoud Fereidoni^{1*}, Mahmoud Elahdadi Salmani²,
Ali Moghimi¹, Taghi Lashkar boluki²

¹ Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad

² Department of Physiology, Faculty of Biology, Damghan University

Background. Temporal Lobe Epilepsy (TLE) is one of the most common types of epilepsies that affect temporal lobe structures including hippocampus. Glutamate excitotoxicity can impair cognitive functions and induce neuroinflammation. Astrocytic Glutamate uptake can reduce these effects through glutamate transporters including GLT-1 and xCT. In this study the effect of Ceftriaxone, a pharmacological upregulator of GLT-1 on the level of xCT expression and seizure severity was assessed.

Materials and Methods. 20 male rats were randomly (200-250 gr) divided into 4 groups: 1. Control group (N=5, animals received vehicle) 2. Pil group (N=5, animals received 30 mg/kg pilocarpine and Status Epilepticus (SE) was induced) 3. Pil+Cef group (N=5, animals received pilocarpine and daily administration of Ceftriaxone 200mg/kg for 5 days) 4. Cef group (N=5, animals only received 5 administration of Ceftriaxone). Animals were monitored for seizure activity during SE induction using Racine scale with minor modifications. 72 hours after SE induction, the hippocampus of the animals were extracted and the mRNA content was subjected to RT-qPCR for quantifying xCT expression (GAPDH as the reference gene). Data were analyzed using GraphPad Prism 7.0 software.

Findings. Results show that Ceftriaxone treatment can significantly reduce seizure activity measured as Stage 3 and 4 seizure durations ($P < 0.0001$) and SE induced mortality ($P < 0.05$). It is also demonstrated that 72 hours following SE, xCT expression significantly decreases in Pil group ($P < 0.01$, compared to control). Ceftriaxone treatment can upregulate xCT in both Cef group ($P < 0.0001$, compared to control) and Pil+Cef group ($P < 0.05$, compared to Pil group).

Conclusion. These results suggest that Ceftriaxone can reduce seizure severity and glutamate excitotoxicity induced by Temporal lobe epilepsy, probably through upregulation of glutamate transporters GLT-1 and xCT.

Keywords: Glutamate Excitotoxicity, xCT, GLT-1, Temporal lobe epilepsy, Ceftriaxone

توزیع مزمن سفتریاکسون باعث افزایش بیان انتقال دهنده ی گلوتامات /سیستین (xCT) و کاهش شدت تشنجات در مدل حیوانی صرع لوب تمپورال می گردد

امیر حسین ودادیان^۱، مسعود فریدونی^{۲*}، محمود اله دادی سلمانی^۱، علی مقیمی^۱، تقی لشکرپلوکی^۱

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد

۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان

* نویسنده مسئول: دکتر مسعود فریدونی

زمینه: صرع لوب تمپورال (TLE) یکی از انواع شایع صرع می باشد که ساختارهای لوب تمپورال شامل هیپوکمپ را درگیر می نماید. سمیت تحریکی ناشی از گلوتامات در این بیماری می تواند عملکردهای شناختی را تخریب نموده و باعث التهاب عصبی گردد. جذب گلوتامات توسط استروسیت ها به کمک انتقال دهنده های GLT-1 و xCT می تواند این اختلالات را تخفیف دهد. در این پژوهش اثر سفتریاکسون، که یک آنتی بیوتیک با توانایی افزایش بیان GLT-1 در استروسیت ها است، بر روی بیان انتقال دهنده ی xCT و شدت تشنجات ناشی از صرع لوب تمپورال سنجیده شد.

روش مطالعه: موش های صحرایی (۲۰۰-۲۵۰ گرم) به صورت تصادفی در چهار گروه تقسیم شدند: ۱. گروه کنترل (N=۷، دریافت حلال ها)، ۲. گروه Pil (N=۷، القای صرع با دوز ۳۰ mg/kg پیلوکارپین)، ۳. گروه Pil+Cef (N=۷، القای صرع با دوز ۳۰ mg/kg پیلوکارپین و درمان با پنج دوز ۲۰۰ mg/kg/day سفتریاکسون)، ۴. گروه Cef (N=۷، دریافت پنج دوز ۲۰۰ mg/kg/day سفتریاکسون). در حین القای صرع، تشنجات حیوانات ثبت گردیده و با مقیاس راسین (با کمی تغییرات) امتیاز دهی شد. ۷۲ ساعت پس از القای تشنج، هیپوکمپ مغز حیوانات خارج شده و mRNA برای بررسی بیان ژن xCT (به عنوان ژن reference) استخراج گردید. به کمک تکنیک RT-qPCR میزان بیان mRNA ژن ها سنجیده شد. داده ها به کمک نرم افزار GraphPad Prism آنالیز گردید.

یافته ها: نتایج نشان دادند که تیمار حیوانات با سفتریاکسون توانست به طور معنی داری مدت زمان تشنج های مرحله ۳ و ۴ ($P < 0.0001$) و همچنین میزان مرگ و میر ناشی از القای صرع ($P < 0.05$) را نسبت به گروه Pil کاهش دهد. همچنین مشخص گردید که ۷۲ ساعت پس از القای صرع، بیان xCT در گروه Pil نسبت به کنترل کاهش یافته ($P < 0.01$) که تیمار با سفتریاکسون می تواند آن را نسبت به گروه Pil افزایش دهد ($P < 0.05$). همچنین سفتریاکسون به تنهایی در گروه Cef توانست باعث افزایش معنی دار بیان xCT نسبت به کنترل گردد ($P < 0.0001$).

نتیجه گیری: یافته ها نشان می دهند که سفتریاکسون می تواند باعث کاهش شدت تشنجات در صرع لوب تمپورال گردد. این مشاهده احتمالاً به علت افزایش بیان انتقال دهنده های گلوتامات xCT و GLT-1 در استروسیت ها و لذا کاهش سمیت تحریکی است.

کلمات کلیدی: سمیت تحریکی گلوتامات، xCT، GLT-1، صرع لوب تمپورال، سفتریاکسون