

Madasiatic Acid Treatment Improves Memory and Prevents Neuronal Autophagy in Mice Model of Dementia

Zengjun KANG^{1#}, Xin PANG^{2#}, Fang WANG³, Menglin LI^{4*} & Qian WANG^{1*}

¹ Department of Neurology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding City, Hebei Province, 071000, China

² Department of the First Ward of General Practice, The Affiliated Hospital of Hebei University (North house), Baoding City, Hebei Province, 071000, China

³ Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Hebei University, No. 212 Yuhua East Road, Baoding City, Hebei Province, 071000, China

⁴ Department of Urology, Affiliated Hospital of Hebei University, No. 212 Yuhua East Road, Baoding City, Hebei Province, 071000, China

SUMMARY. The present study investigated the effect of madasiatic acid on VD(vascular dementia)-mediated memory loss and autophagy of neurons in mice model. The study demonstrated that VD-induced a significant increase ($p < 0.05$) in escape latency from day 2nd compared to the normal group. However, no significant change in escape latency was observed in VD-mice treated with 2 mg/kg doses of madasiatic acid compared to the normal mice. Rapamycin administration also caused a significant ($p < 0.05$) increase in escape latency in mice in comparison to the normal mice. But, increase in escape latency by rapamycin administration to mice couldn't be reversed on treatment with madasiatic acid. Madasiatic acid treatment of the VD-mice at 2 mg/kg doses prevented reduction in swimming time, decrease in distance travelled and lowering of platform crossing count. In madasiatic acid treated VD-mice spontaneous behavioral changes were efficiently prevented compared to the model group. Madasiatic acid treatment of the mice at 2 mg/kg dose reversed VD-induced promotion of Beclin-1 and LC3II level in the hippocampus tissues. VD-mediated inhibition of p-mTOR expression in mice hippocampus tissues was prevented on treatment with madasiatic acid. Treatment of the mice with 2 mg/kg madasiatic acid prevented VD-induced pathological changes in hippocampus tissues. Madasiatic acid treatment didn't prevent the VD-mediated reduction in mice neuronal viability in hippocampus tissues. Thus, madasiatic acid treatment prevented cerebral ischemia induced cognitive damage and neuronal loss in the mice model. It prevents over-activation of autophagy as well as promotes mTOR pathway activation in VD mice model. Thus, madasiatic acid can be of therapeutic significance for treatment of dementia however, further studies need to be performed to investigate it further.

RESUMEN. El presente estudio investigó el efecto del ácido madasiático sobre la pérdida de memoria mediada por demencia vascular (VD) y la autofagia de neuronas en un modelo de ratones. El estudio demostró que VD indujo un aumento significativo ($p < 0,05$) en la latencia de escape desde el segundo día en comparación con el grupo normal. Sin embargo, no se observó ningún cambio significativo en la latencia de escape en los ratones VD tratados con dosis de 2 mg/kg de ácido madasiático en comparación con los ratones normales. La administración de rapamicina también provocó un aumento significativo ($p < 0,05$) en la latencia de escape en ratones en comparación con los ratones normales. Pero el aumento de la latencia de escape por la administración de rapamicina a ratones no se pudo revertir con el tratamiento con ácido madasiático. El tratamiento con ácido madasiático de los ratones VD a dosis de 2 mg/kg evitó la reducción del tiempo de natación, la disminución de la distancia recorrida y la disminución del recuento de cruces de plataforma. En los ratones VD tratados con ácido madasiático se evitaron eficazmente los cambios de comportamiento espontáneos en comparación con el grupo modelo. El tratamiento con ácido madasiático de los ratones a una dosis de 2 mg/kg revirtió la promoción inducida por VD del nivel de Beclin-1 y LC3II en los tejidos del hipocampo. La inhibición mediada por VD de la expresión de p-mTOR en tejidos del hipocampo de ratones se evitó con el tratamiento con ácido madasiático. El tratamiento de los ratones con 2 mg/kg de ácido madasiático previno los cambios patológicos inducidos por VD en los tejidos del hipocampo. El tratamiento con ácido madasiático no previno la reducción mediada por VD en la viabilidad neuronal de los ratones en los tejidos del hipocampo. Por tanto, el tratamiento con ácido madasiático previno el daño cognitivo inducido por isquemia cerebral y la pérdida neuronal en el modelo de ratones. Previene la sobreactivación de la autofagia y promueve la activación de la vía mTOR en el modelo de ratones VD. Por lo tanto, el ácido madasiático puede ser de importancia terapéutica para el tratamiento de la demencia; sin embargo, es necesario realizar más estudios para investigarlo más a fondo.

KEY WORDS: autophagy, cerebral ischemia, dementia, natural products, neuronal damage, rapamycin.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mail: Qian Wang: wq342robin@sina.com; Mengli Li: 1039904971@qq.com

These authors contributed equally to this work.