تأثير مثبطات مستقبلات (TLR-4) على إصابة الكلى الحاد المحدث بواسطة ليبوبوليسكاريد في الفئران

رسالة مقدمة من /

ميعاد عابد هلال المزمومي

لاستكمال متطلبات الحصول على درجة الماجستير

(في العلوم الطبية/علم الأدوية)

تحت إشراف

د. أحمد عصمت عامر

د. محمد الصيني

كلية الطب

جامعة الملك عبد العزيز

المملكة العربية السعودية

1444هـ / ٢٠٢٣م

الخلفية العلمية: تحدث إصابة الكلى الحادة بسبب فقدان مفاجئ لوظائف الكلى ، مما يؤدي إلى تراكم الفضلات وزيادة كبيرة في الوفيات والمرضية. يتم تشخيصه بشكل شائع في المرضى المصابين بأمراض خطيرة ، حيث يقدر حدوثه بنسبة تصل إلى ٥٠ بالمائة في المرضى الذين يدخلون المستشفى في وحدة العناية المركزة. وبالتالي ، من الأهمية بمكان التحقيق في خيارات علاجية جديدة للوقاية من الوباء. تلعب المستقبلات الشبيهة بالحصيلة-٤ والالتهابات دورا مهما في التسبب في إصابة الكلى الحادة.

الهدف: دراسة التأثير المحتمل للريساتورفيد، وهو مثبط المستقبلات الشبيهة بالحصيلة-٤ ضد اصابة الكلى الحاد المحدث تجريبيا بواسطة الليبوبوليسكاريد في الفئران وكذلك توضيح الآليات المعنية فيما يتعلق بتثبيط السيتوكينات المؤيدة للالتهابات وكذلك تعبير المستقبلات الشبيهة بالحصيلة-٤.

تصميم الدراسة: أُستخدم الليبوبوليسكاريد بجرعة واحده (بجرعة ٥ ملغم للكجم، داخل الصفاق) لإحداث اصابة الكلى الحاد. تم تقسيم الفئران إلى مجموعة المرجع, مجموعة مصابي الكلى الحاد ، (مجموعة مصابي الكلى + الريساتورفيد بجرعة ٣ أو ١٠ ملجم للكلجم, في الصفاق)، (الريساتورفيد بجرعة ١٠ ملجم للكلجم لوحده, في الصفاق). قُيم مرض الكلى بقياس معدل السيستاتين ج, الكرياتينين، اليوريا و الليبوكالين المرتبط بالجيلاتيناز في المصل، كما تمت دراسة التغيرات الشكلية لأنسجة الكلى. تم قياس الحالة المؤكسدة ، وتركيز السيتوكينات والكيموكينات في انسجة الكلى للفئران، كما تم فحص تعبير البروتينات لمستقبلات الشبيهة بالحصيلة-٤ و العامل النووي المفسفر كابا للخلايا البائية. أيضا تم قياس نشاط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين الثاني.

النتائج والمناقشة: أُثبتت فعالية الريساتورفيد في تخفيف اعراض مرض الكلى الحاد، تحسين المؤشرات الحيوية لوظائف الكلى وخفف التغيرات الشكلية في الكلى، بطريقة مرتبطة بالجرعة. أيضا، حسن من الإجهاد التأكسدي، و خفَف تركيز المؤشرات الحيوية للالتهابات في كلى الفئران. أيضا الريساتورفيد عزَز نشاط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين الثاني. في الدراسات السابقة، أثبتت فعالية الريساتورفيد كمضاد للألكسدة، مضاد للإلتهاب، قد يكون بسبب تأثيره على تثبيط المستقبلات الشبيهة بالحصيلة-٤ ، مُخففا من الآليات السابقة.

الخلاصة: تظهر النتائج أن الريساتورفيد قلَل بشكل كبير من التهاب الكلى واختلال وظائف الكلى في الفئران ، والذي كان مرتبطا بالتنظيم السفلي للمستقبلات الشبيهة بالحصيلة-٤. وهذا يُشجع القيام بالدراسات السريرية على الريساتورفيد في علاج مرض الكلى الحاد.

الكلمات المفتاحية: الالتهابات، الإنزيم المحول للأنجيوتنسين الثاني، ريساتورفيد، المستقبلات الشبيهة بالحصيلة-٤ ، مرض الكلى الحاد

Effect of “Toll Like Receptors (TLR-4)” Inhibitor(s) on Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury in Mice

By

Meaad Abid Helal Almazmomi

A thesis submitted for the requirements of the degree of Master
[Medical Science/Pharmacology]

Supervised By
Dr. Ahmed Esmat Amer
Dr. Mohammed Alsieni

FACULTY OF MEDICINE
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH – SAUDI ARABIA
1444H / 2023G

Background: Acute kidney injury occurs when kidney function suddenly decreases, resulting in the build-up of waste products and significant increases in mortality and morbidity. It is frequently diagnosed in critically sick patients and its predictable prevalence is up to 50% in the intensive critical unit patients. Thus, it is critical to investigate novel therapy options for preventing the epidemic. In which toll-like receptor-4 and inflammation known to have an important part in the deterioration of acute kidney injury. Resatorvid is a small molecule that inhibits the production of inflammatory cytokines caused by pathogens, works by inhibiting TLR-4- signaling. The impact of Resatorvid on acute kidney injury has not been clearly elucidated.

Objectives: To assess the possible impact of Resatorvid, a Toll-like receptor-4 inhibitor, against lipopolysaccharide -induced acute kidney injury in mice as well as elucidate the involved mechanisms with respect to inhibition of pro-inflammatory cytokines and Toll-like receptor-4 expression.

Methods: Single injection of lipopolysaccharide (5 mg/kg, intraperitoneally) was used to cause acute kidney injury in mice. Animals were divided into the control, (acute kidney injury), (acute kidney injury + Resatorvid, 3 or 10 mg/kg), (Resatorvid - 10mg/kg alone). Kidney injury was evaluated by histopathological examination and measuring renal function biomarkers. The oxidative state, the concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the kidney tissue of mice were measured. The expression of the toll-like receptor-4 and the phosphorylated nuclear factor Kappa B cell proteins were examined by using immunohistochemistry in kidney homogenates. The activity of angiotensin converting enzyme 2 was also measured.

Results & Discussion: Resatorvid has shown to alleviate symptoms of acute kidney injury, improving the renal function biomarkers and alleviate kidney structural abnormalities, in a dose-related manner. In addition, improve oxidative stress, and reduce the concentration of inflammatory biomarkers in the kidneys of mice. It also enhanced the activity of angiotensin converting enzyme 2.

Conclusion: The results show that Resatorvid significantly reduced kidney inflammation and renal function impairment in mice, which was associated with down-regulation of toll-like receptor-4. Clinical studies on Resatorvid in the treatment of acute kidney injury are encouraged.

Keywords: Inflammation, angiotensin converting enzyme 2, Resatorvid, toll-like receptor-4, acute kidney injury.