

تأثير مثبطات الهيستون دياسيتايلاز (فورينوستات) على مرض السكري

الجديد الناتج عن العلاج بالتاكروليمس.

فاطمة عبدالله عمر باخضر

باشراف:

أ.د. هالة صلاح عويس

د. رانيا محمود مقامي

المستخلص

الخلفية والهدف: يعتبر دواء مثبط المناعة (التاكروليموس) أهم مسبب للإصابة بنوع السكري الجديد ما بعد زراعة الكلى. الهدف من الدراسة هو تقييم فعالية الفورينوستات (مثبط الهيستون دياسيتايلاز) في التحكم بالسكري الناتج عن استخدام التاكروليموس. **منهج الدراسة:** تم تقسيم ثلاثين جرذ ويستر من فئة الذكور البالغة ٨ أسابيع عشوائياً إلى ٥ مجموعات. وهي المجموعة الضابطة، مجموعة التاكروليموس (١.٥ مجم/كجم، داخل الصفاق لمدة ٢٨ يوم)، مجموعة الفورينوستات (١٥ مجم/كجم، عن طريق الفم لمدة ٢٨ يوم). ومجموعتين تم اعطاءهم الدوائين لمدة مختلفة: مجموعة التاكروليموس مع الفورينوستات لمدة ٢٨ يوم، ومجموعة التاكروليموس مع الفورينوستات لمدة ١٤ يوم قبل نهاية التجربة. تم تقييم تطور حدوث السكري بقياس نسبة جلوكوز الصائم في الدم والأنسولين ومعامل مقاومة الخلايا للانسولين وبيتيد-سي. وللتحقق من آلية عمل الفورينوستات، تم قياس علامات الالتهاب ($TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$)، علامات مضادات الأكسدة (الجلوتاثيون) والأكسدة (اكسيد NADPH) ومؤشر موت الخلايا المبرمج (كاسباس-٣). أيضاً تم تقييم وظائف الكلى (اليوريا والكرياتينين). **ملخص النتائج:** أدى العلاج بالتاكروليموس لمدة ٢٨ يوم إلى زيادة ملحوظة في مستوى سكر الصائم وانخفاض في مستويات بيتيد-سي والأنسولين مقارنة مع المجموعة الضابطة ($P < 0.05$ على التوالي). ومع ذلك، فإن تزامن اخذ التاكروليموس مع الفورينوستات قلل بشكل ملحوظ من ارتفاع السكر في الدم وزيادة مستويات بيتيد-سي والأنسولين. ايضاً، قلل جمع الدوائين بشكل ملحوظ مستويات $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ واكسيد NADPH و كاسباس-٣ وايضاً زيادة مستوى الجلوتاثيون مقارنة بالمجموعة المعالجة بالتاكروليموس ($P < 0.05$ على التوالي). ايضاً، حافظ الفورينوستات على مستويات عوامل الكلى ضمن المعدل الطبيعي للمجموعات التي تلقته. **الخلاصة والتوصيات:** استخدام الفورينوستات بجرعة صغيرة (١٥ مجم / كجم) يستحث التأثير المضاد للالتهاب والمضاد للأكسدة والتي تحمي بنكرياس الجرذان من الإصابة بالسكري الناتج عن التاكروليموس كما انها تحافظ على وظائف الكلى. تفتح هذه الدراسة التجريبية الطريق لمزيد من التجارب السريرية لتحسين بروتوكول ما بعد زراعة الكلى عن طريق إضافة الفورينوستات في النظام العلاجي لمثبطات المناعة.

Effect of Histone Deacetylase Inhibitor (Vorinostat) on New-Onset Diabetes Induced by Treatment with Tacrolimus

By: Fatmah Abdullah Omar Bakhdar

Supervised By

Prof. Hala Abdel kawy

Dr. Rania Magadmi

Abstract

Background/Aims: The immunosuppressant tacrolimus (Tacro) is one of the substantial causes of new-onset diabetes after transplantation (NODAT). The aim of this study was to evaluate whether a low dose of Vorinostat (Vorino), one of histone deacetylases inhibitors (HDAC inhibitors), is effective in improving Tacro-induced NODAT. **Method:** Thirty 8-week-old male Wistar rats were randomly divided into five groups, including control group, Tacro group alone (1.5 mg/kg, intraperitoneal, for 28 days), Vorino group alone (15 mg/kg, orally, for 28 days), Tacro with Vorino for 28 days and co-administration of Tacro (for 28 days) with Vorino (for 14 days). The development of diabetes was assessed by measuring serum fasting glucose, serum insulin, HOMA-IR and C-peptide level. To investigate the mechanism of Vorino, inflammatory markers (TNF- α , IL-1B), antioxidant (glutathione) and oxidant (NADPH Oxidase) markers and apoptosis marker such as caspases-3 were determined. The kidney function (creatinine and BUN) was also done. **Results:** The administration of Tacro for 28 days resulted in a significant increase in serum fasting glucose level and a decrease in C-peptide and insulin levels compared to the control group ($p < 0.05$). However, co-administration of Vorino significantly reduced hyperglycemia and increased C-peptide and insulin levels. Moreover, the combination treatment of Tacro and Vorino significantly reduced TNF- α , IL-1B, and NADPH Oxidase levels and also increased GSH level compared to Tacro-treated only group ($p < 0.05$). Also, Vorino improved levels of kidney parameters and histopathology. **Conclusion:** Vorino in low dose (15 mg/kg) induces anti-inflammatory and antioxidative effects that protect the pancreas and kidney from developing Tacro-NODAT in rats. This experimental study opens the way for further clinical trials to improve post-kidney transplantation protocol by adding Vorino to the immunosuppressive regimen.