مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره نوزدهم، شماره ۹، شهریور ۱۳۹۶، صفحه ۵۳-۴۵

مقاله مروری

بررسی اثرات رنوپروتکتیو والپروآت‌سدیم بعنوان مهارکننده هیستون دِاستیلاز در نفروپاتی دیابتی

رامین عطایی (PhD)[1]، هادی اسماعیلی [2*]

۱-گروه سم شناسی و فارماکولوژی، داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲-کمیته تحقیقات دانشجویی، معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دریافت: ۹۶/۱/۳، اصلاح: ۹۶/۲/۲۰، پذیرش: ۹۶/۳/۳۰

خلاصه

سابقه و هدف: نفروپاتی‌دیابتی شایعترین‌علت بروز مرحله‌نهایی نارسایی‌کلیوی، ناشی‌از فعالیت مولکول‌های پیام‌رسان پروتئین‌کینازC و گونه‌های فعال‌اکسیژن می‌باشد. مطالعات اخیر به نقش فرآیندهای اپیژنتیک مانند استیلاسیون‌هیستون و نقش آنزیمهای هیستون‌داستیلاز و هیستون‌استیل‌ترانسفراز درایجاد این‌اپیدمی‌خاموش اشاره‌کرده‌اند. والپروآت‌سدیم بعنوان نوعی‌مهارکننده هیستون‌داستیلاز شناخته می‌شود. با توجه به‌اهمیت و شیوع بالای نفروپاتی‌دیابتی لزوم‌پیشگیری و بهبودی آن، این مطالعه مروری انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این‌مطالعه مروری‌ساده مقالات‌معتبر علمی نمایه‌شده در بانکهای‌اطلاعاتی Web of science ، Scopus ، PubMed، SID، ISI طی‌سالهای ۲۰۱۷-۱۹۶۳، با استفاده از واژه‌های‌کلیدی‌فارسی والپروآت‌سدیم، نفروپاتی‌دیابتی، مهارکننده های هیستون‌داستیلاز و واژه‌های‌کلیدی انگلیسی Sodium Valproate, Diabetic Nephropathies, Histone Deacetylase Inhibitors درباره اثرات رنوپروتکتیو والپروآت‌سدیم در روند نفروپاتی‌دیابتی موردبررسی‌قرارگرفتند.

یافته‌ها: در جستجوی‌اولیه از میان ۴۸۵ مقاله یافت‌شده درنهایت ۷۳ مقاله انتخاب شدند. والپروآت‌سدیم قادراست با مکانیسم‌اتوفاژی مانع از تخریب پودوسیت‌ها و سلول‌های کلیوی و منجربه تقلیل پروتئینوری درشرایط نفروپاتی‌دیابتی شود. بعلاوه جلوگیری از آپوپتوز پودوسیت به‌کمک فرآیند اتوفاژی توسط والپروآت‌سدیم بعنوان یک مهارکننده هیستون-داستیلاز به پیشگیری‌از نفروپاتی‌دیابتی کمک‌می‌کند. ازآنجاییکه هیستون‌داستیلازهای کلاس‌یک از طریق تعدیل‌پیام‌رسانی TGF-β و NF-κB در فیبروژنزکلیوی و فعال‌سازی فیبروبلاست‌ها و فرآیندهای التهابی دخیل هستند، طبیعتاً والپروآت‌سدیم ویژگی آنتی‌فیبروتیکی از خود بروز می‌دهد. انتظار می‌رفت مهار هیستون‌داستیلاز باعث افزایش فعالیت پروموتر موردنظر گردد ولی برخلاف انتظار از میزان eNOS mRNA در سلول کاسته می‌شود؛ پاسخ این تناقض را می‌توان درالقای فاکتورهای ناپایدارکننده mRNAمرتبط با نیتریک‌اکسیدسنتاز اندوتلیالی پیداکرد.

نتیجه‌گیری: والپروآت‌سدیم با مهار HDAC کلاس یک‌ودو اثرات رنوپروتکتیو بالایی در مدل‌های نفروپاتی‌دیابتی ازخود بروز داده است. انتظارمی‌رود این‌دارو درآینده پس‌ازانجام کارآزمایی‌های بالینی‌لازم در پیشگیری یا بهبودی نفروپاتی‌دیابتی مورداستفاده‌قرارگیرد.

واژه‌های کلیدی: والپروآت سدیم، نفروپاتی دیابتی، مهارکننده های هیستون داستیلاز.

مقدمه

نفروپاتی‌دیابتی(Diabetic Nephropathies=DN) یک سندروم بالینی است که با بروز میکروآلبومینوری مداوم به‌همراه دیابت وابسته به انسولین یا غیروابسته به انسولین مشخص می‌شود (۱) و پودوسیت‌های گلومرولی، سلول‌های مزانژیال و اندوتلیال، توبولار اپی‌تلیا، فیبروبلاست‌های بینابینی و واسکولار اندوتلیا درگیر می‌شوند (۲). وجود سابقه ژنتیکی خاص در ۳۰٪ بیماران با دیابت نوع ۱ و ۲۵ تا ۴۰٪ بیماران با دیابت نوع ۲ در پیشرفت نفروپاتی‌دیابتی مؤثر است (۳). پاتوژنز این سندروم چندعاملی می باشد، ولی در مطالعات اخیر به اهمیت فرآیندهای اپی‌ژنتیک مرتبط با هیستون‌داستیلاز در پیشرفت آسیب کلیوی تأکید شده‌است (۴و۵). والپروآت‌سدیم بعنوان یک مهارکننده هیستون‌داستیلاز (Histone Deacetylase Inhibitors =HDACi) مطرح است(۶)، هیستون‌داستیلازها (HDAC) انواعی از آنزیم‌ها هستند که میزان فعالیت استیلاسیونی هیستون استیل‌ترانسفراز را با تعدیل وضعیت استیله/غیراستیله‌بودن هیستون بر روی رمودلینگ کروماتین به‌تعادل رسانده و نقش مهمی در تنظیم رونویسی برعهده دارند (۹-۷). HDAC می‌تواند گروه استیل از باقیمانده لیزینی و پروتئین‌های غیرهیستونی را بردارد و معمولاً قادر است به‌عنوان کمک‌سرکوبگر نیز عمل‌کند (۱۰) و بر روی اثرات و مکانیسم‌های ضدسرطانی آن مطالعات گسترده ای انجام شده است (۱۲و۱۱). والپروآت‌سدیم داروی ضدصرع وسیع الطیفی است که از طریق گابای مغزی اعمال اثر می‌کند. این دارو بطور کاملاً اتفاقی در سال ۱۹۶۳ بعنوان ضدصرع توسط Pierre Eymard شناسایی گردید (۱۳)، جذب گوارشی سریع داشته و در طی ۱الی ۴ ساعت به پیک سطوح خونی می‌رسد. متابولیسم کبدی (کونژوگاسیون و اکسیداسیون) دارد و دفع عمده آن از طریق ادرار بوده (۱۴) و تراتوژن می‌باشد (۱۵). والپروآت‌سدیم علاوه بر

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۴۱۹ دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.
* مسئول مقاله: هادی اسماعیلی
آدرس: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، کمیته تحقیقات علوم پزشکی مازندران. تلفن: ۰۱۱-۳۳۰۴۴۰۰۰
E-mail: esipharm@yahoo.com

Archive of SID
www.SID.ir

صرع در درمان میگرن کاربرد داشته و همچنین بعنوان یک تثبیت‌کننده خلق در افراد مبتلا به اختلال دوقطبی استفاده می‌شود (۱۶). مطالعات اخیر به اثر مهارکنندگی والپروآت‌سدیم بر روی آنزیم‌هایHDAC بخصوص کلاس یک و دو اشاره کرده‌اند (۲۱-۱۷)؛ ازاین‌رو این دارو بعنوان شاخص HDACi در نظر گرفته و به بررسی اثرات محتمل آن پرداخته می‌شود. مطالعه‌ای که Yoshikawa و همکاران بر روی محیط کشت حاوی سلول‌های اپی‌تلیال لوله پروگزیمال بافت کلیه انسانی موسوم به BulletKit REGM انجام‌دادند، مشخص‌گردید trichostatin A (نوعی HDACi) از تبدیل اپی‌تلیال به مزانژیال ناشی از TGF-β1 جلوگیری می‌کند (۲۲). در مطالعه Pang و همکاران بر روی محیط کشت حاوی فیبروبلاست‌های بینابینی از بافت کلیه رت مشخص‌گردید HDACi ممکن‌است با غیرفعال‌سازی این فیبروبلاست‌ها ویژگی آنتی‌فیبروتیکی از خود نشان‌دهد (۲۳).

در مطالعه Marumo و همکاران برروی موش‌های نر C57BL/6J نشان داده شد تریکوستاتین A با تقلیل اینفیلتراسیون ماکروفاژ و تغییرات فیبروتیک باعث بهبودی آسیب‌های لوله‌ای بینابینی بافت کلیه ناشی از انسداد حالب می‌شود (۲۴). در مطالعه Van Beneden و همکاران بر روی مدل موش‌های آزمایشگاهی با نفروپاتی القاشده توسط آدریامایسین مشخص‌گردید، تزریق والپروآت‌سدیم باعث کاهش میزان پروتئینوری، گلومرولواسکلروزیس و التهاب کلیوی می‌شود (۲۵).

Advani و همکاران با درمان بلندمدت با ورینوستات (HDACi) در موش‌های آزمایشگاهی با نفروپاتی القا شده با استرپتوزوسین نشان دادند که آلبومینوری و تجمع ماتریکس مزانژیال در موش‌های دیابتی از طریق یک مکانیسم وابسته به نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی بهبود می یابد (۲۶). در مطالعه‌ای که توسط Cosentino و همکاران بر روی لاروهای zebrafish و موش‌های آزمایشگاهی انجام گرفت مشخص گردید شروع تجویز فنیل‌تیو (نوعی HDACi) در طی ۴۸-۲۴ ساعت پس از القای آسیب حاد کلیوی باعث ریکاوری سریع، کاهش آتروفی توبولار پس از آسیب و بهبودی فیبروز بینابینی می‌شود (۲۷).

مطالعه Liu و همکاران حاکی از دخالت HDAC کلاس یک برروی فیبروژنزیس و فعالسازی فیبروبلاست‌های کلیوی از طریق تعدیل پیام رسانی TGF-β می‌باشد (۲۸). Liu و همکاران در مطالعه خود بر روی موشهای سوری نر نشان دادند که با خاموش‌کردن HDAC گلومرولواسکلروزیس، آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی، آپوپتوز پودوسیت و آسیب کلیوی کاهش می‌یابد (۲۹). Dong و همکاران نیز در یک آزمایش برون‌تن (In vivo) به فعال‌سازی فاکتور رونویی موسوم به Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) به واسطه مهار HDAC اشاره کردند (۳۰).

با عنایت به مطالعات انجام شده پیشین و ارتباط HDACiهای مختلف بر روند نفروپاتی دیابتی و همچنین ازآنجاییکه نفروپاتی دیابتی بصورت یک اپیدمی خاموش در حال گسترش است، می‌بایست با مطالعات دقیق بر روی والپروآت-سدیم، امکان ایجاد شاهراه جدیدی جهت مقابله با این سندروم در بیماران مبتلا به دیابت فراروی جامعه پزشکی قرار داد. این مطالعه به منظور بررسی جدیدترین شواهد موجود برای کاربرد این داروی ضدصرع جهت پیشگیری یا درمان نفروپاتی‌دیابتی انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری از نوع narrative review با بهره‌گیری از منابع الکترونیکی مانند مقالات معتبر علمی نمایه‌شده در بانکهای اطلاعاتی " Web of science، Scopus، PubMed، SID، ISI" در سالهای ۱۹۶۳ تا ۲۰۱۷ درباره بررسی اثرات رنوپروتکتیو والپروآت‌سدیم به‌عنوان مهارکننده هیستون‌دِاستیلاز در نفروپاتی‌دیابتی با استفاده از کلیدواژه های والپروآت سدیم، نفروپاتی‌دیابتی، مهارکننده های هیستون‌داستیلاز و واژه‌های کلیدی انگلیسی Sodium Valproate, Diabetic Nephropathies, Histone Deacetylase Inhibitors مورد جستجو و بررسی قرار گرفتند.

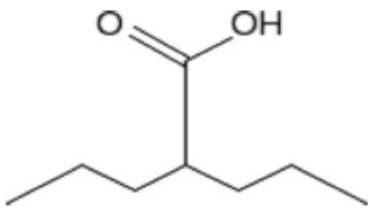
یافته‌ها

۴۸۵ عنوان مقاله مرتبط با موضوع یافت شد که از این بین حدود ۷۳ اصل مقاله که قابل دسترسی بود و ارتباط بیشتری با موضوع موردنظر داشت، انتخاب و مورد بررسی قرارگرفتند. نفروپاتی‌دیابتی به‌عنوان یکی از عواقب میکروواسکولار شدید ناشی از دیابت(۲) زمانی تعریف می‌شود که میزان پروتئینوری بیش از ۰/۵g/۲۴h باشد (۳۱).

عوامل مختلفی از قبیل پرفشاری خون، هیپرگلیسمی، هیپرلیپیدمی و پروتئینوری در گسترش آسیب‌کلیوی در نفروپاتی‌دیابتی دخیل هستند (۱). هیپرگلیسمی پایدار باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن داخل سلولی(ROS) در سلول‌های مزانژیال و توبولار اپیتلیال از طریق پروتئین‌کیناز C، نیکوتین‌آمید-آدنین‌دی‌نوکلئوتید فسفات‌اکسیداز و متابولیسم میتوکندریایی می‌شود (۳۲). به این ترتیب سطح فرآیند پاسخ ازدیادی (آپرگولاسیون) به فاکتور رشد تغییردهنده نوع بتا یک(Transforming growth factor beta 1=TGF-β1) را افزایش داده و بستر را برای آسیب کلیوی فراهم می‌کند (۳۳).

بطورکلی در دیابت افزایش مداوم قندخون باعث هیپرتروفی سلول‌های مزانژیال، فیبروز و تولید بیش از پیش اکسیدان‌ها شده و فرد را در معرض پیشرفت نفروپاتی‌دیابتی قرارمی‌دهد (۳۵و۳۴). استیله‌شدن هیستون منجر به ریلکساسیون ساختار کروماتین شده و درنتیجه راه را برای فعال‌کننده‌های رونویسی هموار کرده و میزان بیان ژنی را افزایش می‌دهد (۳۶). آنزیم‌های HDAC بطور کلی براساس میزان شباهتشان به هیستون‌داستیلاز مخمر به چهار دسته تقسیم می-شوند(۳۸و۳۷) که عبارت از کلاس یک (HDAC های نوع ۱،۲،۳،۸) که مربوط به ژن مخمر بوده و غالباً در هسته قرار دارند، کلاس دو (HDAC های ۴،۵،۶،۷،۹،۱۰) که مربوط به ژن HDAC1 مخمر بوده و به‌صورت پایه در سیتوپلاسم قرار دارند، کلاس سه (SIRT1–۷) که معروف به‌sirtuins بوده و مربوط به ژن Sir2 می‌باشند که ظاهراً توسط HDACi ها تحت‌تأثیر قرار نمی‌گیرند و کلاس چهار (HDAC11) که دومن را در نواحی کاتالیتیکی هر دو آنزیم کلاس یک و دو حفظ می‌کند (۸). والپروآت‌سدیم بعنوان مهارکننده اختصاصی HDAC های کلاس یک با مکانیسم‌های متفاوتی (شکل ۱) باعث بهبودی نفروپاتی‌دیابتی در افراد دیابتی می گردد (۳۹). بنابراین این دارو احتمالاً با استیله‌کردن هیستون این مکانیسم‌ها را عملی می‌کنند. مطالعاتی نیز در سال‌های اخیر بر روی اثرات و مکانیسم مهارکننده‌های HDAC در بهبودی نفروپاتی-دیابتی انجام گرفته است(جدول ۱)(۴۱-۳۹ و ۳۰و۲۶و۵).

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۱. ساختار شیمیایی والپروآت‌سدیم (۸)

جدول ۱. مطالعات انجام گرفته که در سنوات اخیر برروی اثرات و مکانیسم مهارکننده های HDAC در بهبودی نفروپاتی دیابتی

مهارکننده HDAC	انتخابی	اثرات	مکانیسم	منابع
والپروآت‌سدیم، تریکوستاتین (۲۰۰۹)	HDAC I/II	کاهش تجمع مایع خارج سلولی	سرکوب TGF-β1ناشی از فعالیت HDAC2	(۳۹)
وورینوستات(۲۰۱۱)	HDAC I/II	کاهش تکثیر سلولی و کندی هیپرتروفی گلومرولار	داون رگوله کردن بیان ژن EGFR	(۵)
ساها (۲۰۱۱)	HDAC I/II	کاهش آلبومینوری و رسوب کلاژن نوع ۴	کاهش بیان ژن eNOS در کلیه موش و مهار آپوپتوز	(۲۶)
سدیم بوتیرات (۲۰۱۴)	Pan HDAC	بهبود عملکرد کلیه	مهار آپوپتوز و آسیب به DNA	(۴۰)
والپروآت‌سدیم (۲۰۱۵)	HDAC I/II	اثرات آنتی فیبروتیک	مهار فیبروژنز و بهبود تعادل بین ژنهای پرو و آنتی فیبروتیک	(۴۱)
سدیم بوتیرات (۲۰۱۷)	Pan HDAC	مهار فیبروز کلیوی ناشی از دیابت	افزایش بیان ژن Nrf2 و آپوپتیک کلیوی	(۳۰)

بحث و نتیجه گیری

HDACi برای نخستین بار توسط Johnstone و همکاران وارد کارآزمایی بالینی گردید (۴۲) و در ۲۰۰۶ اولین داروی HDACi به نام سوبروئیل آمیدهیدروکسامیک‌اسید در درمان لنفومای نوع (Cutaneous T-cell lymphoma)CTCL مورد تأیید FDA قرار گرفت (۴۳). امروزه بسیاری از کمپانی‌های داروسازی بدلیل مشاهده پتانسیل HDACiها در کنترل سرطان و سایر شرایط پاتولوژیک انسانی علاقه زیادی جهت سنتز این نوع ترکیبات از خود نشان می‌دهند (۴۴). شواهد اخیر حاکی از ارتباط معنی‌داری میان دیابت ملیتوس تیپ یک با فعالیت آنزیم‌های HDAC می‌باشد؛ اگرچه داروهای HDACi نقش مؤثری در تکثیر و عملکرد سلول‌های بتا ایفا می‌کنند(۴۶و۴۵). هیپرگلیسمی منجر به بیان بیش از حد آنزیم‌های HDAC شده و کاهش استیلاسیون هیستون باعث آسیب به سلول‌های پودوسیت و سایر سلول‌های کلیوی و در نتیجه اختلال در فیلتراسیون گلومرولار می شود(۴۷).

بعلاوه رتینوپاتی‌دیابتیک نیز مانند نفروپاتی دیابتی در ارتباط با مکانیسم اپی-ژنتیک می‌دانند(۵۰-۴۸). مطالعه حاضر با ارائه شواهدی به تبیین مکانیسم والپروآت‌سدیم بعنوان رنوپروتکتیو در نفروپاتی دیابتی پرداخت؛ این دارو با مهار مسیر پیامرسانی iNOS/NF-κB و تسهیل اتوفاژی از طریق مهار HDAC به اعمال اثر می‌پردازد(۵۲و۵۱و۴۱). اولین شواهد تجربی بدست آمده برای درمان نفروپاتی‌دیابتی با والپروآت سدیم در مطالعه ارائه گردید. با مطالعه بر روی مدلهای نفروپاتی‌دیابتی رت نشان داده شد والپروآت‌سدیم از طریق تنظیم استیلاسیون هیستون H4 در پروموتر پروتئین‌های مرتبط با استرس رتیکولوم آندوپلاسمیک موسوم به ERS (Endoplasmic reticulum stress) از قبیل GRP78و CHOP منجر به تخفیف ERS و کاهش آپوپتوز ناشی از ERS می‌گردد(۵۳).ERS یکی از مکانیسم‌های مسئول در بروز نفروپاتی‌دیابتی می‌باشد (۵۵و۵۴).

۱. اتوفاژی: در مطالعات بسیاری به ارتباط اتوفاژی غیرطبیعی با بروز عواقب دیابت پرداخته‌شده‌است (۵۹-۵۶). حال‌آنکه والپروآت‌سدیم از طریق تسهیل اتوفاژی میزان پروتئینوری و آسیب کلیوی را در رت‌های دیابتی کاهش داده است (۴۷). اتوفاژی یک فرآیند کاتابولیکی سلولی است که پروتئین‌ها و اندامک‌های غیرضروری را در سلول جهت حفظ هومئوستاز تحت شرایط پاتولوژیک تخریب و بازیافت می‌کند (۶۰).

این فرآیند توسط تغییرات اپی‌ژنتیک مانند استیلاسیون هیستون تنظیم می-شود (۶۱) که خود به‌تنهایی اهمیت بسزائی در حفظ عملکرد پودوسیت دارد (۵۷). بنابراین والپروآت‌سدیم قادر است با مکانیسم اتوفاژی مانع از تخریب پودوسیت‌ها و سلول‌های‌کلیوی در شرایط نفروپاتی‌دیابتی گردد. با توجه به اینکه از میان انواع آنزیم‌های HDAC تنها SIRT1، HDAC2، HDAC4 وHDAC9 قادرند در پیشرفت نفروپاتی‌دیابتی مؤثر باشند (۲۹) و همچنین بدلیل اینکه در بین HDACهای کلاس یک تنها HDAC2 در اتوفاژی مؤثر است (جدول ۲)، والپروآت‌سدیم به‌احتمال زیاد غالباً ایزوفرم HDAC2 را مهار می‌کند.

جدول ۲. تأثیر هرکدام از انواع کلاس یک HDAC در تنظیم اتوفاژی در نفروپاتی‌دیابتی (۶۳)

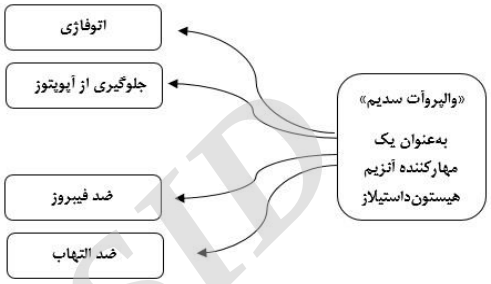
ایزوفرم های HDAC	نقش اختصاصی در DN	منابع
HDAC 1	عدم دخالت در اتوفاژی	(۷)
HDAC 2	آپ‌رگوله شدن و دخالت در اتوفاژی	(۴۷و۷)
HDAC 3	عدم دخالت در اتوفاژی	(۷)
HDAC 8	عدم دخالت در اتوفاژی	(۷)

۲. جلوگیری از آپوپتوز: از آنجاییکه مهار فارماکولوژیکی اتوفاژی در محیط کشت سلولی پودوسیت باعث القای آپوپتوز می‌گردد (۵۶)، می‌توان چنین پنداشت که جلوگیری از آپوپتوز پودوسیت به کمک مکانیسم اتوفاژی توسط HDACi بالاخص والپروآت‌سدیم منجر به پیشگیری از نفروپاتی‌دیابتی می‌شود. اثبات شده است استرس شبکه اندوپلاسمیک یکی از مکانیسم های پاتوژنز نفروپاتی‌دیابتی می باشد؛ والپروآت با تسکین این استرس، آپوپتوز سلولی را کاهش داده و در نتیجه آسیب کلیوی را در مدل نفروپاتی‌دیابتی بهبود می‌بخشد (۵۳).

۳. ضد فیبروز: با توجه به اینکه HDAC های کلاس یک از طریق تعدیل پیام-رسانی TGF-β در فیبروژنزیس کلیوی و فعال‌سازی فیبروبلاست‌ها دخیل هستند، طبیعتاً والپروآت‌سدیم ویژگی آنتی‌فیبروتیکی از خود بروز می‌دهد (۸و۲۸). همچنین بیان CSF-1 القاشونده توسط TNF-α را در سلولهای توبولار کلیوی کاهش داده و باعث تقلیل تغییرات فیبروتیک می‌شود (۲۳).

Archive of SID
www.SID.ir

۴. ضدالتهاب: فرآیندهای التهابی نقش کلیدی در بروز نفروپاتی‌دیابتی دارند. برخی مطالعات حاکی از ارتباط مسیرهای پیام‌رسانی NF-κB به‌عنوان مدیاتورهای التهابی با آنزیم‌های HDAC بوده(۶۴) و بنابراین بصورت تئوری می‌توان نتیجه گرفت والپروآت‌سدیم نیز دارای اثرات ضدالتهابی می‌باشد (۶۵). بطور کلی اتوفاژی، جلوگیری از آپوپتوز، اثر ضدفیبروزی و ضدالتهابی از جمله مکانیسم‌های دخیل در کنترل نفروپاتی‌دیابتی درصورت مصرف والپروآت‌سدیم می‌باشد(شکل ۲)؛ البته والپروآت مانند سایر HDACiها مکانیسم‌های دیگر از قبیل سرکوب سیستم ایمنی، جلوگیری از پرولیفراسیون سلولی و کاهش واسکولاریت دارد (۶۲).



شکل ۲. اثرات و مکانیسم‌های متنوع والپروآت‌سدیم بعنوان یک مهارکننده هیستون داستیلاز(۶۲)

آنزیم eNOS با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن(ROS) ممکن است باعث پیشرفت آسیب بافتی گردد (۶۷و۶۶) و ترکیباتی که از تولید این اکسیدان ها جلوگیری کنند، می توانند در پیشگیری یا درمان آن آسیب کاربرد داشته باشند(۶۸). با توجه به اینکه در سلول‌های اندوتلیالی، پروموتر eNOS غنی از هیستون‌های استیله می‌باشد (۶۹)، در حالت معمول مهار HDAC باعث افزایش فعالیت پروموتر موردنظر می‌گردد، ولی برخلاف انتظار از میزان eNOS mRNA در سلول کاسته می‌شود؛ احتمال می‌رود این پاسخ در نتیجه القا شدن فاکتورهای ناپایدارکننده eNOS mRNA اعمال شود(۲۶). کمااینکه والپروآت-سدیم بواسطه مهار فعال‌سازی HDAC2، اکسیداتیو استرس را کاهش می‌دهد (۳۹). پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی به مقایسه پوتنسی والپروآت‌سدیم با سایر داروهای HDACi در بهبودی نفروپاتی‌دیابتی پرداخته شود؛ همچنانکه Van Beneden و همکاران به مقایسه تریکوستاتین A و والپروآت‌سدیم در روند بهبودی فیبروز کلیوی ناشی از دوکسوروبیسین پرداخته‌اند(۷۰). بعلاوه با توجه به در ارتباط بودن HDAC و HAT پیشنهاد می‌گردد، به بررسی اثرات انواع مهارکننده‌های HAT نظیر کورکومین(۷۲و۷۱) پرداخته‌شود(۷۳). سیر تکاملی موضوع مطالعات پیشین بترتیب اثرات آنتی‌فیبروتیک، جلوگیری از آپوپتوز و سپس اتوفاژی برای داروهای HDACi می‌باشد. والپروآت‌سدیم نیز به نوبه خود بعنوان یک HDACi در مطالعات آزمایشگاهی اثرات رنوپروتکتیو بالایی در مدل‌های نفروپاتی‌دیابتی از خود بروز داده است. انتظار می‌رود در صورت انجام کارآزمایی-های بالینی بیشتر در آینده، FDA برای این دارو اندیکاسیون‌های نوینی مشخص کند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت حمایت مالی از این تحقیق، تشکر و قدردانی می‌گردد.

Archive of SID
www.SID.ir

The Renoprotective Effects of Sodium Valproate as a Histone Deacetylase Inhibitor on Diabetic Nephropathy

R. Ataee (PhD)[1], H. Esmaeeli *[2]

1.Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R.Iran

2. Department of Science and Technology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 19(9); Sep 2017; PP: 45-53

Received: Mar 23th 2017, Revised: May 10th 2017, Accepted: Jan 20th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Diabetic nephropathy (DN), as the most common cause of end-stage renal failure, caused by protein kinase C pathway and reactive oxygen species. Recent studies demonstrated importance of epigenetic processes such as histone acetylation and the role of histone deacetylases (HDAC) and histone acetyltransferase in the development of this silent epidemic. Sodium valproate (VA) is known as a histone deacetylase inhibitor(HDACi). DN must be prevented and treated because it is prevalent and important.

METHODS: In this study, scientific articles indexed in databases "Web of science, Scopus, PubMed, SID, ISI" were studied using key words "*Sodium Valproate, Diabetic Nephropathies, Histone Deacetylase Inhibitors*".

FINDINGS: VA can prevent the degradation podocytes and renal cells through the autophagy and reduce proteinuria in the DN condition. In addition, VA, as an HDAC, prevented apoptosis of podocytes, thus it improves DN. Because HDAC class I involved in renal fibrogenesis and fibroblast activation by modulation of TGF-β signaling, sodium valproate promotes antifibrotic effects logically. VA can regulate NF-κB signaling, thereby exert an anti-inflammatory effect in podocytes. HDAC inhibition decreased eNOS mRNA but paradoxically increased activity of eNOS promoter, probably because of inducing an eNOS mRNA-destabilizing factor. Sodium valproate as a HDACi has the high renoprotective effect in laboratory studies with DN models.

CONCLUSION: It is expected that sodium valproate will be used as the prevention or treatment of DN in the future after the clinical trials.

KEY WORDS: *Sodium Valproate, Diabetic Nephropathies, Histone Deacetylase Inhibitors*

Archive of SID

Please cite this article as follows:

Ataee R, Esmaeeli H. The Renoprotective Effects of Sodium Valproate as a Histone Deacetylase Inhibitor on Diabetic Nephropathy. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(9):45-53.

* **Corresponding author: H. Esmaeeli**

Address: Student Research Committee, Department of Science and Technology of Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Tel: +98 11 33044000

E-mail: esipharm@yahoo.com

www.SID.ir

References

1.Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2005;16(3):30-3.

2.Kanwar YS, Wada J, Sun L, Xie P, Wallner EI, Chen S, et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression. Experiment Bio Med. 2008;233(1):4-11.

3.Control TD, Group CDR. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int. 1995;47(6):1703-20.

4.Lee H, Noh H, Seo J, Yu M, Ha H. Histone deacetylase inhibitors: a novel class of therapeutic agents in diabetic nephropathy. Kidney Int. 2007;72:61-6.

5.Gilbert RE, Huang Q, Thai K, Advani SL, Lee K, Yuen DA, et al. Histone deacetylase inhibition attenuates diabetes-associated kidney growth: potential role for epigenetic modification of the epidermal growth factor receptor. Kid Int. 2011;79(12):1312-21.

6.Yamanegi K, Yamane J, Kobayashi K, Kato-Kogoe N, Ohyama H, Nakasho K, et al. Sodium valproate, a histone deacetylase inhibitor, augments the expression of cell-surface NKG2D ligands, MICA/B, without increasing their soluble forms to enhance susceptibility of human osteosarcoma cells to NK cell-mediated cytotoxicity. Oncol Rep. 2010;24(6):1621.

7.Wang X, Liu J, Zhen J, Zhang C, Wan Q, Liu G, et al. Histone deacetylase 4 selectively contributes to podocyte injury in diabetic nephropathy. Kid Int. 2014;86(4):712-25.

8.Pang M, Zhuang S. Histone deacetylase: a potential therapeutic target for fibrotic disorders. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335(2):266-72.

9.Habibi E, Esmaeeli H. A Review of the Effects of Curcumin on Histone Acetyltransferase Activity in the Prevention of Cardiac Hypertrophy. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(1):27-35. [In Persian].

10.Reddy MA, Park JT, Natarajan R. Epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Sem Nephrol. 2013;33(4):341-53.

11.Kwon HK, Ahn SH, Park SH, Park JH, Park JW, Kim HM, et al. A novel γ-lactam-based histone deacetylase inhibitor potently inhibits the growth of human breast and renal cancer cells. Bio Pharma Bull. 2009;32(10):1723-7.

12.Wang X, Wei X, Pang Q, Yi F. Histone deacetylases and their inhibitors: molecular mechanisms and therapeutic implications in diabetes mellitus. Acta Pharma Sinica B. 2012;2(4):387-95.

13.Meunier H, Carraz G, Neunier Y, Eymard P, Aimard M. Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid. Therapie. 1963;18:435-8.

14.Pinder R, Brogden R, Speight T, Avery G. Sodium valproate: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy. Drugs. 1977;13(2):81-123.

15.Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. J Bio Chem. 2001;276(39):36734-41.

16.Peterson G, Naunton M. Valproate: a simple chemical with so much to offer. J Clin Pharm Therapeutics. 2005;30(5):417-21.

17.Krämer OH, Zhu P, Ostendorff HP, Golebiewski M, Tiefenbach J, Peters MA, et al. The histone deacetylase inhibitor valproic acid selectively induces proteasomal degradation of HDAC2. EMBO J. 2003;22(13):3411-20.

18.Nalivaeva NN, Belyaev ND, Turner AJ. Sodium valproate: an old drug with new roles. Trend Pharma Sci. 2009;30(10):509-14.

19.Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. BioMed Research International. 2010. Avaible From: https://www.hindawi.com/journals/bmri/2010/479364/abs/

20.Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. EMBO J. 2001;20(24):6969-78.

21.Khan S, Kumar S, Jena G. Valproic acid reduces insulin-resistance, fat deposition and FOXO1-mediated gluconeogenesis in type-2 diabetic rat. Bioch. 2016;125:42-52.

22.Yoshikawa M, Hishikawa K, Marumo T, Fujita T. Inhibition of histone deacetylase activity suppresses epithelial-to-mesenchymal transition induced by TGF-β1 in human renal epithelial cells. J Am Soc Nephrol. 2007;18(1):58-65.

Archive of SID

www.SID.ir

23.Pang M, Kothapally J, Mao H, Tolbert E, Ponnusamy M, Chin YE, et al. Inhibition of histone deacetylase activity attenuates renal fibroblast activation and interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. Am J Physiol-Ren Physiol. 2009;297(4):996-1005.

24.Marumo T, Hishikawa K, Yoshikawa M, Hirahashi J, Kawachi S, Fujita T. Histone deacetylase modulates the proinflammatory and-fibrotic changes in tubulointerstitial injury. Am J Physiol-Ren Physiol. 2010;298(1):133-41.

25.Van Beneden K, Geers C, Pauwels M, Mannaerts I, Verbeelen D, van Grunsven LA, et al. Valproic acid attenuates proteinuria and kidney injury. J Am Soc Nephrol. 2011;22(10):1863-75.

26.Advani A, Huang Q, Thai K, Advani SL, White KE, Kelly DJ, et al. Long-term administration of the histone deacetylase inhibitor vorinostat attenuates renal injury in experimental diabetes through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. Am J Pathol. 2011;178(5):2205-14.

27.Cosentino CC, Skrypnyk NI, Brilli LL, Chiba T, Novitskaya T, Woods C, et al. Histone deacetylase inhibitor enhances recovery after AKI. J Am Soc Nephrol. 2013;24(6):943-53.

28.Liu N, He S, Ma L, Ponnusamy M, Tang J, Tolbert E, et al. Blocking the class I histone deacetylase ameliorates renal fibrosis and inhibits renal fibroblast activation via modulating TGF-beta and EGFR signaling. PloS One. 2013;8(1):54001.

29.Liu F, Zong M, Wen X, Li X, Wang J, Wang Y, et al. Silencing of histone deacetylase 9 expression in podocytes attenuates kidney injury in diabetic nephropathy. Sci Rep. Available From: https://www.nature.com/articles/srep33676/metrics.

30.Dong W, Jia Y, Liu X, Zhang H, Li T, Huang W, et al. Sodium butyrate activates NRF2 to ameliorate diabetic nephropathy possibly via inhibition of HDAC. J Endocrinol. 2017;232(1):71-83.

31.Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care. 2005;28(1):164-76.

32.Tikoo K, Meena R, Kabra D, Gaikwad A. Change in post-translational modifications of histone H3, heat-shock protein-27 and MAP kinase p38 expression by curcumin in streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy. Brit J Pharmacol. 2008;153(6):1225-31.

33.Oh JH, Ha H, Yu MR, Lee HB. Sequential effects of high glucose on mesangial cell transforming growth factor-β1 and fibronectin synthesis. Kid Int. 1998;54(6):1872-8.

34.Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy [mdash] emerging epigenetic mechanisms. Nat Rev Nephrol. 2014;10(9):517-30.

35.Yuan H, Reddy MA, Deshpande S, Jia Y, Park JT, Lanting LL, et al. Epigenetic histone modifications involved in profibrotic gene regulation by 12/15-lipoxygenase and Its oxidized lipid products in diabetic nephropathy. Antiox Red Signal. 2016;24(7):361-75.

36.Van Lint C, Emiliani S, Verdin E. The expression of a small fraction of cellular genes is changed in response to histone hyperacetylation. Gene expression. 1996;5(4-5):245-53.

37.De Ruijter AJ, Van Gennip AH, Caron HN, Stephan K, Van Kuilenburg AB. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. Bioch J. 2003;370(3):737-49.

38.Xu W, Parmigiani R, Marks P. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action. Oncogene. 2007;26(37):5541-52.

39.Noh H, Oh EY, Seo JY, Yu MR, Kim YO, Ha H, et al. Histone deacetylase-2 is a key regulator of diabetes-and transforming growth factor-β1-induced renal injury. Am J Physiol-Ren Physiol. 2009;297(3):729-39.

40.Khan S, Jena G. Sodium butyrate, a HDAC inhibitor ameliorates eNOS, iNOS and TGF-β1-induced fibrogenesis, apoptosis and DNA damage in the kidney of juvenile diabetic rats. Food Chem Toxicol. 2014;73:127-39.

41.Khan S, Jena G, Tikoo K. Sodium valproate ameliorates diabetes-induced fibrosis and renal damage by the inhibition of histone deacetylases in diabetic rat. Exp Mol Pathol. 2015;98(2):230-9.

42.Johnstone RW, Licht JD. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: is transcription the primary target?. Cancer Cell. 2003;4(1):13-8.

43.Halsall JA, Turner BM. Histone deacetylase inhibitors for cancer therapy: An evolutionarily ancient resistance response may explain their limited success. BioEssays. 2016;38(11):1102-10.

Archive of SID

www.SID.ir

44.Villar-Garea A, Esteller M. Histone deacetylase inhibitors: understanding a new wave of anticancer agents. Int J Can. 2004;112(2):171-8.

45.Chou DH-C, Holson EB, Wagner FF, Tang AJ, Maglathlin RL, Lewis TA, et al. Inhibition of histone deacetylase 3 protects beta cells from cytokine-induced apoptosis. Chem Biol. 2012;19(6):669-73.

46.Lenoir O, Flosseau K, Ma FX, Blondeau B, Mai A, Bassel-Duby R, et al. Specific control of pancreatic endocrine β-and δ-cell mass by class IIa histone deacetylases HDAC4, HDAC5, and HDAC9. Diabetes. 2011;60(11):2861-71.

47.Khan S, Jena G, Tikoo K, Kumar V. Valproate attenuates the proteinuria, podocyte and renal injury by facilitating autophagy and inactivation of NF-κB/iNOS signaling in diabetic rat. Biochimie. 2015;110:1-16.

48.Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, Kumar B. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2015;48:40-61.

49.Zhong Q, Kowluru RA. Role of histone acetylation in the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon. J Cell Biochem. 2010;110(6):1306-13.

50.Kadiyala CSR, Zheng L, Du Y, Yohannes E, Kao H-Y, Miyagi M, et al. Acetylation of retinal histones in diabetes increases inflammatory proteins effects of minocycline and manipulation of histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase (HDAC). J Biolog Chem. 2012;287(31):25869-80.

51.Kanika G, Khan S, Jena G. Sodium butyrate ameliorates L-arginine-induced pancreatitis and associated fibrosis in wistar rat: role of inflammation and nitrosative stress. J Biochem Mol Toxicol. 2015;29(8):349-59.

52.Khan S, Jena G. Valproic acid improves glucose homeostasis by increasing beta-cell proliferation, function, and reducing its apoptosis through HDAC inhibition in juvenile diabetic rat. J Bioch Mol Toxicol. 2016;30(9):438-46.

53.Sun XY, Qin HJ, Zhang Z, Xu Y, Yang XC, Zhao DM, et al. Valproate attenuates diabetic nephropathy through inhibition of endoplasmic reticulum stress−induced apoptosis. Mol Med Rep. 2016;13(1):661-8.

54.Cao Y, Hao Y, Li H, Liu Q, Gao F, Liu W, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in apoptosis of differentiated mouse podocytes induced by high glucose. Int J Mol Med. 2014;33(4):809-16.

55.Cunard R, Sharma K. The endoplasmic reticulum stress response and diabetic kidney disease. Am J Physiol-Ren Physiol. 2011;300(5):1054-61.

56.Liu N, Zhuang S. Treatment of chronic kidney diseases with histone deacetylase inhibitors. Front Physiol. 2015;6:121.

57.Lenoir O, Jasiek M, Hénique C, Guyonnet L, Hartleben B, Bork T, et al. Endothelial cell and podocyte autophagy synergistically protect from diabetes-induced glomerulosclerosis. Autoph. 2015;11(7):1130-45.

58.Wang W, Wang Q, Wan D, Sun Y, Wang L, Chen H, et al. Histone HIST1H1C/H1.2 regulates autophagy in the development of diabetic retinopathy. Autophagy. 2017;13(5):941-54.

59.Kanamori H, Takemura G, Goto K, Tsujimoto A, Mikami A, Ogino A, et al. Autophagic adaptations in diabetic cardiomyopathy differ between type 1 and type 2 diabetes. Autoph. 2015;11(7):1146-60.

60.Piano I, Novelli E, Della Santina L, Strettoi E, Cervetto L, Gargini C. Involvement of Autophagic Pathway in the Progression of Retinal Degeneration in a Mouse Model of Diabetes. Front Cell Neurosci. 2016;10:42.

61.Hill BG, Benavides GA, Lancaster JR, Ballinger S, Dell'Italia L, Zhang J, et al. Integration of cellular bioenergetics with mitochondrial quality control and autophagy. Bio Chem. 2012;393(12):1485-512.

62.Kume S, Uzu T, Horiike K, Chin-Kanasaki M, Isshiki K, Araki S-i, et al. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney. J Clin Invest. 2010;120(4):1043-55.

63.Khan S, Bhat ZR, Jena G. Role of autophagy and histone deacetylases in diabetic nephropathy: Current status and future perspectives. Gen Dis. 2016;3(3):211-9.

64.Christensen DP, Dahllöf M, Lundh M, Rasmussen DN, Nielsen MD, Billestrup N, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibition as a novel treatment for diabetes mellitus. Mol Med. 2011;17(5-6):378.

Archive of SID

www.SID.ir

65.Kitada M, Kume S, Takeda-Watanabe A, Kanasaki K, Koya D. Sirtuins and renal diseases: relationship with aging and diabetic nephropathy. Clin Sci. 2013;124(3):153-64.

66.Xia Y, Tsai A-L, Berka V, Zweier JL. Superoxide generation from endothelial nitric-oxide synthase. A Ca2+/calmodulin-dependent and tetrahydrobiopterin regulatory process. J Bio Chem. 1998;273(40):25804-8.

67.Vásquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martásek P, Hogg N, Masters BSS, Karoui H, et al. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. Proc Nat Acad Sci. 1998;95(16):9220-5.

68.Esmaeeli H, Ataei R. Preventive Potential Of Borneol In Ischemic Stroke. Adv Bios Clin Medicine. 2017. Available From: https://search.proquest.com/docview/1911695431?pq-origsite=gscholar.

69.Fish JE, Matouk CC, Rachlis A, Lin S, Tai SC, D'Abreo C, et al. The expression of endothelial nitric-oxide synthase is controlled by a cell-specific histone code. J Bio Chem. 2005;280(26):24824-38.

70.Van Beneden K, Geers C, Pauwels M, Mannaerts I, Wissing KM, Van den Branden C, et al. Comparison of trichostatin A and valproic acid treatment regimens in a mouse model of kidney fibrosis. Toxi App Pharmacol. 2013;271(2):276-84.

71.Ataie A, Sabetkasaei M, Haghparast A, Moghaddam AH, Ataee R, Moghaddam SN. Curcumin exerts neuroprotective effects against homocysteine intracerebroventricular injection-induced cognitive impairment and oxidative stress in rat brain. J Med Food. 2010;13(4):821-6.

72.Asouri M, Ataee R, Ahmadi AA, Amini A, Moshaei MR. Antioxidant and free radical scavenging activities of curcumin. Asia J Chem. 2013;25(13):7593.

73.Li X, Li C, Sun G. Histone Acetylation and Its Modifiers in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. J Diabet Res. 2016; 2016.

Archive of SID

www.SID.ir