

التأثير الإيجابي لحماية الكبد لحمض الهيدروكسيمك سبيريونيل أنالايد (فورينوستات)، المانع للإنزيم المسؤول عن إزالة الأسيتيل من الهستون بإستخدام نموذج تليف كبد مناعي في الجرذان.

نبذة مختصرة بالعربية

المقدمة: أحد الأسباب الرئيسية المؤدية إلى أمراض الكبد المزمنة هو إلتهاب الكبد المناعي الذاتي. حتى هذا الوقت لا يوجد سبب واضح ومحدد لحدوث وتطور هذا المرض وأيضا لا يوجد أدوية مصرحة للقضاء التام عليه. علاج فورينوستات والذي يعتبر من مثبطات هيستون ديستيلاز له المقدرة على تخفيف حدة الإلتهاب. الغرض: هدفنا من هذا البحث هو استكشاف القدرات العلاجية لمادة الفورينوستات في محاربة تليف الكبد بإستخدام نموذج جرذان محقون بمادة الكونكانفولين أ والتي لديها القدرة على محاكاة مرض الإلتهاب الكبد المناعي الذاتي.

الطريقة البحثية: لقد تم توزيع الجرذان إلى أربعة مجموعات: المجموعة المتحكمة والتي تستخدم محلول ملحي، مجموعة كونكانفولين أ والتي حقنت أسبوعيا بمادة الكونكانفولين بجرعة (٢٠ ملجم لكل كلجم)، ومجموعة الفورينوستات والتي تأخذ المادة يوميا عن طريق الفم بجرعة (١٥ ملجم لكل كلجم) والمجموعة الرابعة والتي تأخذ المادتين معا. عينات الدم والكبد كانت تجمع في نهاية كل من الأسبوع الرابع والثامن لإجراء جميع الإختبارات الحيوية والمجهرية.

النتائج: استخدام مادة الكونكانفلين أ أدت إلى إرتفاع إنزيمات الكبد والتي تم خفضها بإستخدام مادة الفورينوستات. إستخدام مادة الفورينوستات أيضا أدى إلى خفض التليف المتكون والموت المبرمج وكذلك كمية مادة الهيدروكسل برولين والتي تفرز بكثرة نتيجة التليف. كما أظهر تحليل التعبير الجيني النسبي إنخفاض في كل من مادة إنترليوكن ١-بيتا ومادة عامل النمو المتحول -بيتا في المجموعة التي استخدمت مادة الفورينوستات.

نتائج تحليل الشرائح المجهرية أظهرت أن إستخدام مادة الفورينوستات كان له القدرة على إستعادة شكل الكبد وتخفيض الالتهاب الناتج عن مادة الكونكانفلين أ.

الخاتمة: استخدام مادة الفورينوستات في نموذج كونكانفلين أ لإلتهاب الكبد المناعي الذاتي يخفض من إلتهاب الكبد ويمنع التليف. حسب نتائج هذا البحث فإن الفورينوستات قد يظهر علاجا فعالا في محاربة إلتهاب الكبد المناعي الذاتي.

Hepatoprotective Effects of Vorinostat (Suberoylanilide Hydroxamic Acid: A Histone Deacetylase Inhibitor) in Immunological Liver Injury in Rats Model

By

Aisha Alhaddad

Abstract

Background: One of the main causes for the development of chronic liver disease is autoimmune hepatitis (AIH). There is no clear etiological factor for AIH occurrence and no drug has been approved for its treatment. Vorinostat, a Histone deacetylase inhibitor (HDACi) has been shown to reduce inflammation.

Purpose: Our aim was to explore the protective potential of vorinostat in a rat model of AIH induced by concanavalin A (Con A).

Methods: The rats were randomly divided into 4 groups; control group, con A (20mg/kg/iv/wk) group, vorinostat (15 mg/kg/day p.o) group and Con A with vorinostat group. Blood and liver samples were collected at the end of the fourth and eighth weeks for biochemical and histopathological examinations. Laboratory experiments included: colorimetric assay of liver enzymes, assessment of hydroxyl-proline level, measurement of level of tumor necrosis factor, gene expression of Interleukin 1 β and tumor growth factor 1 β , histopathological analysis of Hematoxylin and Eosin (H and E) and Masson trichromes, and immunohistochemistry of alpha smooth muscle actin.

Results: Results revealed that administration of Con A elevated aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) liver enzymes, which were reduced to 52.8% and to 61.8% respectively on simultaneous administration of Vorinostat drug in combination therapy as compare to Con A group. Furthermore, Vorinostat in the combination group reduced fibrosis and diminished apoptosis as deduced by the decrease in the hepatic hydroxyproline content of the liver and tumor necrosis factor-alpha levels.

Relative gene expression analysis of interleukin 1 β and transforming growth factor beta were significantly decreased in combination group treated with vorinostat. Histopathological analysis and immunohistochemistry results showed that administration of vorinostat in combination group significantly restored the well organized structure of the liver, decreased initial inflammation produced by Con A, reduced liver fibrosis and mitigated hepatic stellate cell's activities. Administration of vorinostat alone has no significant effects on the structural integrity of liver.

Conclusion: In conclusion, administration of vorinostat in Con A model of autoimmune hepatitis, significantly decreased liver inflammation and fibrosis. So vorinostat might show a new protective approach for management of autoimmune hepatitis and its complications.

Keywords:

Vorinostat, Concanvalin A, hepatitis, Autoimmune hepatitis, Hydroxyproline.