Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences

Niknafs, et al. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024;45():
doi: 10.34172/mj.2024.030
https://mj.tbzmed.ac.ir

TUOMS PRESS

Original Article

Effects of fingolimod on heart njury induced by renal ischemia-reperfusion

In Press

Bahram Niknafs[1], Yasin Bagheri[1], Seyyedeh Mina Hejazian[1], Parya Niknafs[2], Neda Roshanravan[3], Mohammadreza Ardalan[1], Sepideh Zununi Vahed[1*]

[1]Kidney Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2]Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3]Cardiovascular Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:
Received: 4 Jul 2023
Accepted: 2 Sep 2023
ePublished: 19 May 2024

Keywords:
- Fingolimod
- Ischemia-reperfusion
- Acute kidney injury
- Sphingosine-1-phosphate

Abstract

Background. Renal ischemia-reperfusion injury (IRI) is one of the inevitable complications of surgery. The evidence shows that fingolimod, with its anti-inflammatory effects, can play a protective role in renal IRI. The main aim of the present study was to investigate the role of fingolimod against renal IRI in the heart tissue.

Methods. Twenty-four male Wistar rats (220±20g) were treated with a single dose of fingolimod (1mg/kg) by intraperitoneal injection before the induction of kidney IRI. At the end of the reperfusion period, the oxidative stress biomarker (malondialdehyde) and antioxidant biomarkers (catalase, superoxide dismutase, glutathione, glutathione peroxidase, and total antioxidant capacity) were evaluated in the heart tissue.

Results. Fingolimod pretreatment could increase cardiac glutathione enzyme activity in the fingolimod+IR group compared to the IR group, which was not statistically significant ($P>0.05$). The level of total antioxidant capacity in the heart tissue was also significantly increased in the fingolimod+IR group in comparison to the IR group ($P<0.05$).

Conclusion. Fingolimod was able to prevent oxidative stress damage in the heart caused by kidney IR induction by increasing the level of total antioxidant capacity of the heart tissue. It is suggested that future studies evaluate the effects of this drug in clinical trials.

Practical Implications. The total antioxidant capacity of the heart, as a distant organ affected by kidney IRI, is increased following fingolimod pre-treatment.

How to cite this article: Niknafs B, Bagheri Y, Seyyedeh Mina Hejazian S M, Niknafs P, Roshanravan N, Ardalan M R, Zununi Vahed S. Effects of Fingolimod on Heart Injury Induced by Renal Ischemia-Reperfusion. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024; 46():doi: 10.34172/mj.2024.030. Persian.

Extended Abstract

Background

Renal ischemia-reperfusion injury (IRI) is one of the inevitable complications after surgery. Distant organs, such as the heart tissue, are often affected after renal IR. Several studies have identified that cardiac involvement is the main cause of morbidity and mortality associated with renal IRI, which is currently an incurable complication during surgery. Therefore, it is necessary to develop new strategies for preserving kidney function after renal ischemia. Fingolimod as a sphingosine-1-phosphate receptor agonist is a suitable immunomodulator, and it seems to be useful for preventing heart injury after renal IRI. Previous studies have suggested the protective role of fingolimod against cerebral, cardiac, and hepatic IRI and have shown that it can properly prevent oxidative stress, apoptosis, and inflammatory responses in damaged tissues. The present study

*Corresponding author; Email: sepide.zununi@gmail.com
© 2024 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

determined the impact of fingolimod on the heart tissue of rats after renal IR by examining antioxidant activity in the heart tissue.

Methods

In this study, 24 adult male Wistar rats (220±20g) were maintained in standard conditions (21±2°C) under a light/dark cycle (12 hours) and had free access to food and water. The animals were randomly divided into Sham (1), IR (2), fingolimod (3), and IR+fingolimod (4) groups. One hour before the induction of IR, treated mice in groups 3 and 4 received a dose of fingolimod (1mg/kg body weight, respectively) as an intraperitoneal (IP) injection. To induce kidney IRI, the rats were anesthetized (IP) with a xylazine/ketamine mixture (10 and 90 mg/kg body weight). The animals in the Sham group were manipulated only inside their renal arteries, but no clamp was used. In groups 2 and 4, ischemia was achieved for 45 minutes by clamping the renal artery using a non-traumatic vascular clip. Then, the occlusion was removed, and the animals were returned to their cages to allow for the reperfusion phase (6 hours). Finally, mice were euthanized, and the heart tissue was dissected for further analysis. Oxidant biomarkers and the level of antioxidant enzyme proteins were investigated to evaluate the effect of fingolimod on the antioxidant capacity of the heart tissue. In this context, malonaldehyde (MDA) levels as an important biomarker of oxidative stress, along with antioxidant enzymes, including catalase, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), and levels of glutathione (GSH) and total antioxidant capacity (TAC), were measured using commercial kits (Zellbio, Biocore, Germany). The data were analyzed using SPSS software (version 23) and reported as means ± standard deviations. The groups were compared using the analysis of variance test, and P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

It was found that the enzyme activity of SOD significantly decreased in the IR group compared to the Sham group (1.47±0.12 versus 1.93±0.11, $P<0.05$), and there was a significant increase in the fingolimod group in comparison to the IR group (1.90±0.13 versus 1.47±0.12, $P<0.05$). However, the activity of this enzyme did not change much when comparing fingolimod+IR group mice with those of the IR group (1.62±0.16 versus 1.47±0.12, $P>0.05$). The enzyme activity of GPx (8.92±0.53 versus 8.62±0.53, $P>0.05$) and catalase (3.10±0.25 versus 3.06±0.06, $P>0.05$) in the heart tissue of the fingolimod+IR group mice did not significantly change compared to the IR group. The level of GSH in the IR group was decreased in comparison to the Sham group (31.12±1.64 versus 36.40±4.11), while it was increased in the fingolimod+IR group compared to the IR group (35.52±5.51 versus 31.12±1.64), but the recorded changes were not statistically significant ($P>0.05$). The increased levels of GSH in the fingolimod group were statistically significant compared to the IR group (39.64±3.61 versus 31.12±1.64, $P<0.05$). Regarding MDA levels, there were no statistically significant changes between the IR and Sham groups (0.59±0.13 versus 0.51±0.12, $P>0.05$), and the MDA levels were not statistically changed in the fingolimod (0.53±0.10 versus 0.59±0.13) and fingolimod+IR (1.02±0.11 versus 0.59±0.13) groups in comparison to the IR group ($P>0.05$). Finally, the TAC level in the IR group showed a significant decrease compared to the Sham group (1.38±0.13 versus 1.88±0.09, $P<0.01$). Conversely, the TAC level of the heart tissue in the fingolimod (1.84±0.17 versus 1.38±0.13, $P<0.01$) and fingolimod+IR (1.76±0.21 versus 1.38±0.13, $P<0.05$) groups had a significant increase compared to the IR group.

Conclusion

The obtained results indicated that fingolimod treatment before the induction of kidney IR can reduce mouse cardiac tissue damage, increase total antioxidant capacity, and thus prevent injuries caused by oxidative stress. It seems that this issue should be investigated in clinical trials to prevent heart damage in the clinic. Moreover, it is suggested to examine and compare the effects of different doses of fingolimod in future studies. It is better to focus on other molecular mechanisms and related signaling pathways associated with the functions of fingolimod.

نیک‌نفس و همکاران. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۱۴۰۳؛ ۴۶():
doi: 10.34172/mj.2024.030
https://mj.tbzmed.ac.ir

مقاله پژوهشی

تأثیر فینگولیمود بر آسیب بافت قلبی ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن کلیوی

بهرام نیک‌نفس[۱]، یاسین باقری[۱]، سیده مینا حجازیان[۱]، پریا نیک‌نفس[۲]، ندا روشن‌روان[۳]، محمدرضا اردلان[۱]، سپیده زنونی واحد[۱*]

[۱]مرکز تحقیقات کلیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۲]دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۳]مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

In Press

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۲/۴/۱۳
پذیرش: ۱۴۰۲/۶/۱۱
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۲/۳۰

کلیدواژه ها:
- فینگولیمود
- ایسکمی-ریپرفیوژن
- آسیب حاد کلیوی
- اسفنگوزین-۱-فسفات

چکیده

زمینه. آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن (Ischemia-Reperfusion injury, IRI) کلیوی از عارضه‌های اجتناب‌ناپذیر جراحی است. داروی فینگولیمود با اثرات ضدالتهابی می‌تواند نقش محافظتی در برابر IRI داشته باشد. هدف اصلی مطالعه حاضر بررسی نقش فینگولیمود در برابر IRI کلیوی در بافت قلب بود.

روش کار. بیست و چهار موش صحرایی نر ویستار (۲۰±۲۲۰ گرم) قبل از القای IRI کلیه با تک دوز فینگولیمود (۱mg/kg) بصورت تزریق داخل صفاقی تحت تیمار قرارگرفتند. در پایان دوره ریپرفیوژن، بیومارکر استرس اکسیداتیو (مالون‌دی‌آلدئید) و بیومارکرهای آنتی‌اکسیدانتی (کاتالاز، سوپر اکسید دیسموتاز، گلوتاتیون، گلوتاتیون پراکسیداز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی کل) در بافت قلب تعیین شد.

یافته‌ها. پیش‌تیمار فینگولیمود توانست فعالیت آنزیم گلوتاتیون قلبی را در گروه فینگولیمود+IR در مقایسه با گروه IR افزایش دهد که از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P>0/05$). سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل بافت قلب نیز در گروه فینگولیمود+IR در مقایسه با گروه IR افزایش قابل ملاحظه‌ای داشت ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری. داروی فینگولیمود توانست با افزایش سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی کل بافت قلب از آسیب‌های استرس اکسیداتیو ناشی از القای IR جلوگیری نماید. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی به اثرات این دارو در انسان و کاربرد آن در بالین پرداخته شود.

پیامدهای عملی. ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی بافت قلب موش‌های صحرایی، بعنوان یک ارگان دور که تحت تأثیر ایسکمی کلیه قرار می‌گیرد، افزایش پیدا کرد.

مقدمه

آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن (Ischemia-Reperfusion injury, IRI) کلیوی از عارضه‌های اجتناب‌ناپذیر بعد از اعمال جراحی است که با آسیب حاد کلیه (Acute kidney injury, AKI) مشخص می‌شود.[۱،۲] IRI کلیوی اغلب در پیوند کلیه[۳]، جراحی عروقی بزرگ[۴] یا سپسیس دیده می‌شود که می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد کلیه، بستری طولانی‌مدت در بیمارستان و متعاقب آن ایجاد بیماری مزمن کلیوی، عوارض بدتر و نهایتا مرگ گردد.[۱] البته نارسایی کلیوی به خودی خود معمولا علت اصلی مرگ نبوده و احتمال می‌دهند آسیب به اندام‌های خارج کلیوی ممکن است پیامدهای ناگواری برای بیماران بدنبال داشته[۶] و عوارض مشابهی در بافت قلب نیز ایجاد کند.[۷] چندین مطالعه درگیری قلبی را عامل اصلی عوارض و مرگ‌ومیر مرتبط با IRI می‌دانند.[۸]

رابطه فیزیولوژیکی پیچیده‌ای بین کلیه‌ها و قلب وجود دارد که سال‌هاست مورد تأیید قرار گرفته‌است. بر این‌اساس، آسیب به یک اندام ممکن است باعث آسیب به اندام دیگر شود که به آن سندرم کاردیورنال اطلاق می‌گردد.[۹] IRI کلیه در حال حاضر یک عارضه غیرقابل درمان حین جراحی است. بنابراین، توسعه استراتژی‌های جدید برای حفظ عملکرد کلیه و ارگان‌های دور پس از ایسکمی کلیوی ضروری است. فینگولیمود (Fingolimod)، یک آگونیست گیرنده اسفنگوزین-۱-فسفات (Sphingosine-1-phosphate, S1P) و تعدیل‌کننده ایمنی مناسبی است که می‌تواند با پاتوژنز IRI ارتباط داشته‌باشد.[۱۰] فینگولیمود می‌تواند پس از فسفریله‌شدن توسط اسفنگوزین کیناز-۲ (sphingosine kinase-2, SphK2) به گیرنده S1P1-5 متصل شود.[۱۱] مسیر سیگنالینگ S1P در عملکردهای بیولوژیکی مختلفی از جمله تکثیر و بقای سلولی،

* نویسنده مسؤول؛ ایمیل: sepide.zununi@gmail.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز CC BY 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

ساخت ماتریکس خارج سلولی، یکپارچگی سد سلولی اندوتلیال و عبور سلول‌های ایمنی نقش دارد.[۱۳،۱۲]

مطالعات قبلی نقش محافظتی فینگولیمود را در برابر IRI مغزی، قلبی و کبدی پیشنهاد کرده[۱۵،۱۴] و نشان دادند که می‌تواند از استرس اکسیداتیو، آپوپتوز و پاسخ‌های التهابی در بافت‌های آسیب‌دیده جلوگیری کند.[۱۷،۱۶] در مطالعه حاضر، تأثیر فینگولیمود در بافت قلب موش‌هایی که در اثر IR کلیه دچار آسیب بافتی شدند، تعیین گردید. تغییرات در فعالیت/سطح پروتئین اکسیدانت مالون‌دی‌آلدئید (MDA) (Malondialdehyde) و آنتی‌اکسیدانت‌های مختلف شامل کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) (Superoxide dismutase)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) (Glutathione peroxidase)، GSH (Glutathione) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی کل (Total antioxidant capacity, TAC) اندازه‌گیری شد.

روش‌کار

در این مطالعه، ۲٤ موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (۲۰±۲۲۰ گرم) وارد شدند در شرایط استاندارد (۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد) تحت چرخه نور/تاریکی (۱۲ ساعت) نگهداری شده و به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند. حیوانات بطور تصادفی به چهار گروه (۱) شم، (۲) IR، (۳) فینگولیمود و (٤) فینگولیمود +IR تقسیم‌شدند. یک ساعت قبل از القای IR، موش‌های تحت درمان گروه ٤ یک دوز داروی فینگولیمود (۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)[۱۸] بصورت تزریق داخل صفاقی (Intraperitoneal) (IP) دریافت کردند. موش‌های گروه ۳ نیز همان دوز از فینگولیمود را بدون القای IR دریافت‌کردند.

برای ایجاد IRI در گروه‌های ۲ و ٤، موش‌ها با مخلوط زایلازین/کتامین (۱۰ و ۹۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) (IP) بیهوش شدند. موش‌های گروه شم تنها در داخل شریان کلیوی خود دستکاری شدند اما از گیره استفاده نشد. در گروه‌های ۲ و ٤، پس از برش دیواره شکم ایسکمی به مدت ٤٥ دقیقه با استفاده از گیره عروقی بدون ضربه و قطع سرخرگ کلیوی ایجاد و با کم‌رنگ شدن رنگ کلیه‌ها تأیید شد. پس از آن، انسداد برداشته‌شد و حیوانات به قفس خود بازگشتند تا شرایط لازم برای مرحله خونرسانی مجدد (٦ ساعت) فراهم شود. در نهایت، موش‌ها یوتانایز شده و بافت قلب برای تجزیه و تحلیل تشریح شد.

برای ارزیابی اثر فینگولیمود بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی بافت قلب، بیوماکرهای اکسیدانتی و سطح پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانتی موردبررسی قرارگرفتند. در این زمینه، سطوح MDA بعنوان یک بیومارکر مهم استرس اکسیداتیو همراه با آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی شامل کاتالاز، SOD، GPx، GSH و TAC با استفاده از کیت‌های تجاری (Zellbio، Biocore، آلمان) اندازه‌گیری شد.

تحلیل داده‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام‌گرفت. داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف معیار گزارش شدند. از آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey) جهت تحلیل داده‌ها در بین گروه‌ها استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان نتایج معنی‌دار در نظر گرفته‌شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج حاصل از بررسی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت قلب موش‌های مورد مطالعه، فعالیت آنزیمی SOD بطور قابل توجهی در گروه IR نسبت به گروه شم کاهش پیدا کرد (۱/٤۷±۰/۱۲ در مقابل ۱/۹۳±۰/۱۱، $P<۰/۰۵$) و در گروه فینگولیمود نیز در مقایسه با گروه IR افزایش قابل ملاحظه‌ای داشت (۱/۹۰±۰/۱۳ در مقابل ۱/٤۷±۰/۱۲، $P<۰/۰۵$). اما فعالیت این آنزیم در مقایسه موش‌های گروه IR+ فینگولیمود با گروه IR تغییر زیادی نکرد ($P>۰/۰۵$). در بررسی فعالیت آنزیمی GPx (۹/۰±۳۲/۸۲ در مقابل ۸/۹۲±۰/۵۳، $P>۰/۰۵$) و کاتالاز (۳/۱۰±۰/۲۵ در مقابل ۳/۰٦±۰/۰٦، $P>۰/۰۵$) بافت قلب موش‌های گروه‌های مختلف مشخص شد علی‌رغم افزایش فعالیت این دو آنزیم در گروه IR+ فینگولیمود در مقایسه با گروه IR، تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبودند.

فعالیت آنزیم GSH در گروه IR نسبت به گروه شم کاهشی بوده (۳۱/۱±۱۲/٦٤ در مقابل ۳٦/٤۰±٤/۱۱) و در گروه فینگولیمود+IR نیز در مقایسه با گروه IR افزایشی بود (۳٥/٥۲±٥/٥۱ در مقابل ۳۱/۱۲±۱/٦٤)؛ با این‌حال،تغییرات ثبت شده از نظر آماری معنی‌دار نبودند ($P>۰/۰۵$). تنها افزایش معنی‌دار فعالیت این آنزیم در گروه فینگولیمود در مقایسه با گروه IR بود (۳۹/٦٤±۳/٦۱ در مقابل ۳۱/۱۲±۱/٦٤، $P<۰/۰۵$).

علاوه‌بر این، بررسی تغییرات سطح MDA در گروه‌های مختلف مورد مطالعه نشان داد از نظر آماری تغییر قابل ملاحظه‌ای بین گروه‌ها وجود ندارد ($P>۰/۰۵$). در نهایت، سطح TAC در گروه IR نسبت به گروه شم کاهش قابل توجهی را نشان داد (۱/۳۸±۰/۱۳ در مقابل ۱/۸۸.±۰/۰۹، $P<۰/۰۱$). به‌علاوه، سطح TAC بافت قلب در گروه‌های فینگولیمود (۱/۸٤±۰/۱۷ در مقابل ۱/۳۸±۰/۱۳، $P<۰/۰۱$) و فینگولیمود+IR (۱/۷٦±۰/۲۱ در مقابل ۱/۳۸±۰/۱۳، $P<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه IR افزایش قابل ملاحظه‌ای داشت (جدول ۱).

جدول ۱. سطح اکسیدانت و آنتی‌اکسیدانت‌ها در بافت قلب گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	SOD (U/mg protein)	GPx (U/mg protein)	Catalase (U/mg protein)	GSH (mmol/mg protein)	MDA (nmol/mg protein)	TAC (mmol/mg protein)
شم	۱/۹۳±۰/۱۱	۹/۳۲±۰/۸۲	۳/۱۲.±۰/۱۷	۳۶/۴۰±۴/۱۱	۰/۵۱±۰/۱۲	۱/۸۸.±۰/۰۹
IR	۱/۴۷±۰/۱۲ *	۸/۶۲±۰/۵۳	۳/۰۶.±۰/۰۶	۳۱/۱۲±۱/۶۴	۰/۵۹±۰/۱۳	۱/۳۸±۰/۱۳ **
فینگولیمود	۱/۹۰±۰/۱۳ #	۱۰/۱۴±۰/۶۷	۳/۵۵.±۰/۴۴	۳۹/۶۴±۳/۶۱ #	۰/۵۳±۰/۱۰	۱/۸۴±۰/۱۷ ##
فینگولیمود+IR	۱/۶۲±۰/۱۶	۸/۹۲±۰/۵۳	۳/۱۰±۰/۲۵	۳۵/۵۲±۵/۵۱	۱/۰۲±۰/۱۱	۱/۷۶±۰/۲۱ #

نتایج به‌صورت میانگین± انحراف معیار (SD) گزارش شد.

* و **: بیانگر اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه شم و با سطح معنی‌داری به ترتیب $P<۰/۰۵$ و $P<۰/۰۱$.

و ##: بیانگر اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه IR به ترتیب با سطح معنی‌داری $P<۰/۰۵$ و $P<۰/۰۱$. MDA: مالون‌دی‌آلدئید، SOD: سوپراکسید دیسموتاز، GPx: گلوتاتیون پراکسیداز، GSH: گلوتاتیون، TAC: ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی کل.

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که فینگولیمود می‌تواند استرس اکسیداتیو را با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی بافت قلب سرکوب کند و یک اثر محافظتی در برابر آسیب بافت قلب ناشی از IR کلیوی نشان دهد. بکارگیری فینگولیمود در موش‌های آزمایشگاهی می‌تواند با افزایش سطح آنتی‌اکسیدانت‌ها از آسیب IR در بافت قلب جلوگیری نماید. هرچندکه در مطالعه حاضر این افزایش از نظر آماری معنی‌دار گزارش نشد.

شروع التهاب و نفوذ نوتروفیل‌ها و استرس اکسیداتیو و گونه‌های رادیکال آزاد تولید شده بدنبال ریپرفیوژن در بافت ایسکمیک، دو مکانیسم مهم ایجاد IRI هستند که منجر به آسیب بافتی می‌شوند.[۱] مطالعات *in vitro* نشان داده‌اند که فعال‌شدن گیرنده S1P با کاهش استرس اکسیداتیو، اثرات آپوپتوز، مهار واسطه‌های التهابی و کاهش از دست دادن کاردیومیوسیت‌ها در شرایط هیپوکسیک همراه است.[۱۹] مطالعات قبلی نشان داده اند که فینگولیمود با فعال‌سازی گیرنده‌های S1P1 در سلول‌های دندریتیک نیز عمل می کند.[۲۰] در واقع، این دارو با تولید بیومارکرهای ضدالتهابی، کاهش سیتوکاین‌های پیش‌التهابی، جلوگیری از آپوپتوز و بهبود فعالیت آنتی‌اکسیدانتی می‌تواند در برابر آسیب IRI مغزی،[۱۷] آسیب ریه ناشی از IR کلیوی[۱۸] و استرس اکسیداتیو مالتیپل اسکلروزیس[۲۱] نقش محافظتی ایفا کند. فعال شدن S1P1 برای تکثیر و بقای سلول‌های اندوتلیال عروقی و القای آنزیم نیتریک اکسید سنتاز نیز بسیار حیاتی است.[۲۲] رونگاتشر و همکاران نشان دادند فینگولیمود می‌تواند به طور موثری آسیب ناشی از IRI قلبی موش‌های پیوندی را از طریق مسیر گیرنده کیناز ۲/۱ خارج سلولی کم کرده و متعاقب آن آپوپتوز، استرس نیترواکسیداتیو و پاسخ التهابی کاهش می‌یابد.[۱۶]

در کتاب احمد بیان شده که اثر محافظت قلبی فینگولیمود با فعال‌سازی (reperfusion injury salvage kinase, RISK) و افزایش فاکتور (survivor activating factor enhancement, SAFE) انجام می‌شود که هر دو اثر آنتی آپوپتوتیک و آنتی‌اکسیدانتی داشته و میزان حمله قلبی را کاهش می‌دهند.[۲۳] در مطالعه احمد و همکاران نیز مشخص شد فینگولیمود نقش مهمی در حفظ عملکردهای مکانیکی قلب، کاهش آپوپتوز میوکارد، التهاب و استرس نیترو اکسیداتیو دارد. مکانیسم محافظت بالقوه قلبی با فعال شدن RISK و مسیرهای SAFE مرتبط بوده و پارامترهای همودینامیک اواخر فاز ریپرفیوژن بهبود یافت.[۲۴] استفاده از آگونیست غیرانتخابی فینگولیمود[۱۸،۲۵] و یا آگونیست انتخابی S1P1[۲۶] نیز می‌توانند مشابه فینگولیمود اثرات محافظتی داشته باشند. فعال شدن اختصاصی گیرنده‌های S1P1 موجود در سلول‌های قلب یا لنفوسیت‌ها ممکن است عامل عملکرد محافظتی قلبی فینگولیمود باشند.

در مطالعه تجربی انجام شده توسط سانتوس گالگو و همکاران در سال ۲۰۱۶ با استفاده از مدل IR میوکارد بر روی خوک‌ها، یک پروتکل کوتاه مدت (تجویز فینگولیمود ۱۵ دقیقه قبل از ریپرفیوژن یا سالین در گروه کنترل) و یک پروتکل طولانی مدت (تجویز فینگولیمود ۱۵ دقیقه قبل از ریپرفیوژن یا سالین در گروه کنترل؛ سپس همان درمان یک بار در روز به مدت ۳ روز) منجر به کاهش قابل توجه آپوپتوز کاردیومیوسیت در حومه میوکارد ایسکمیک شد. فینگولیمود با کاهش استرس اکسیداتیو به دنبال کاهش اندازه انفارکتوس میوکارد در خوک‌های تحت درمان نقش محافظت‌کننده قلبی را ایفا می‌کند که فعالیت آنتی‌اکسیدانی آنزیم SOD را نیز افزایش می‌دهد.[۲۷] مطالعه حاضر نیز به بررسی فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانت‌ها پرداخت و با وجود

اینکه فعالیت آنزیم SOD و یا سایر آنتی‌اکسیدانت‌ها شامل GPx, GSH و کاتالاز در بافت قلب موش‌های گروه فینگولیمود+IR نسبت به گروه IR افزایش یافته‌بود، اما از نظر آماری معنی‌دار نبودند. بنظر می‌رسد فینگولیمود تا حدی توانست جلوی آسیب ناشی از IR کلیوی را در بافت قلب بگیرد اما مدت زمان پیگیری در این مطالعه کوتاه بود. به‌علاوه، در طول مطالعه تنها از یک دوز تزریقی فینگولیمود استفاده شد و این در حالی‌ست که گزارشات قبلی اشاره کردند که فینگولیمود و سایر آگونیست‌های S1P1 به روشی وابسته به دوز محافظت را انجام می‌دهند.[۲۶] پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی اثر دوزهای مختلف فینگولیمود بررسی و مورد مقایسه قرار گیرد. همچنین بهتر است در مطالعات آتی سایر مکانیسم‌های مولکولی و مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با اثر آنتی‌اکسیدانتی فینگولیمود بر روی بافت قلبی آسیب‌دیده بررسی گردد. در نهایت، آزمایشات بیشتری برای بررسی نقش محافظتی بالقوه فینگولیمود در مطالعات انسانی مورد نیاز است و باید مشخص شود که آیا فینگولیمود از طریق اثر بر سلول‌های ایمنی یا غیر ایمنی، محافظت از بافت را بر عهده دارد.

نتیجه‌گیری

از نتایج بدست‌آمده در این مطالعه می‌توان دریافت که درمان فینگولیمود قبل از القای IR می‌تواند با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی از آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو جلوگیری نماید. بنظر می‌رسد بایستی این مطالعه در انسان نیز مورد بررسی قرار گیرد تا بتوان برای پیشگیری از آسیب قلبی در بالین استفاده نمود.

قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از تمامی کسانی که در به انجام رساندن این مطالعه، حمایت نموده و از کمکهای خود دریغ نکردند، ابراز میدارند.

مشارکت پدیدآورندان

سپیده زنونی واحد، امین باقری، بهرام نیک‌نفس و محمدرضا اردلان ایده‌پردازی و طراحی مطالعه را انجام‌دادند. امین باقری اجرای طرح و انجام کارهای عملی آن را بر عهده داشت. سپیده زنونی واحد و سیده مینا حجازیان مقاله را تألیف نمودند. امین باقری و سپیده زنونی واحد تجزیه و تحلیل داده‌های مطالعه را انجام دادند. سپیده زنونی واحد، ندا روشن روان و پریا نیک‌نفس مقاله را ویرایش نمودند. تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را تحلیل نموده، مطالعه و تأیید کرده‌اند.

منابع مالی

منابع مالی این طرح توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز تأمین گردید (گرنت شماره ۷۲۴۳۶).

دسترسی پذیری داده‌ها

تمامی داده‌های ایجادشده در این مطالعه در این مقاله گنجانده‌شده‌است.

ملاحظات اخلاقی

اعلامیه هلسینکی اخلاق در تحقیقات پزشکی در این مطالعه رعایت گردید و پروتکل‌ها براساس استانداردهای مؤسسه ملی بهداشت برای مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد اخلاق IR.TBZMED.AEC.1403.001 در تاریخ ۱۴۰۳/۰۱/۲۰ به تصویب رسید.

تعارض منافع

مؤلفان اظهار می‌کنند که منافع متقابلی از تألیف و انتشار این مقاله وجود ندارند.

References

1. Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. Journal of renal injury prevention. 2015;4(2):20.
2. Pabla N, Bajwa A. Role of mitochondrial therapy for ischemic-reperfusion injury and acute kidney injury. Nephron. 2022;146(3):253-8. doi: 10.1159/000520698
3. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JS, Pol RA, Struys MM, et al. Ischemia and reperfusion injury in kidney transplantation: relevant mechanisms in injury and repair. Journal of clinical medicine. 2020;9(1):253. doi: 10.3390/jcm9010253
4. Olivero JJ, Olivero JJ, Nguyen PT, Kagan A. Acute kidney injury after cardiovascular surgery: an overview. Methodist DeBakey cardiovascular journal. 2012;8(3):31. doi: 10.14797/mdcj-8-3-31
5. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current

concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. Kidney international. 2019;96(5):1083-99. doi: 10.1016/j.kint.2019.05.026

6. 6. Doi K. Kidney-heart interactions in acute kidney injury. Nephron. 2016;134(3):141-4. doi: 10.1159/000447021
7. Caio-Silva W, da Silva Dias D, Junho CV, Panico K, Neres-Santos RS, Pelegrino MT, et al. Characterization of the oxidative stress in renal ischemia/reperfusion-induced cardiorenal syndrome type 3. BioMed Research International. 2020;2020:1605358. doi: 10.1155/2020/1605358
8. Neri M, Riezzo I, Pascale N, Pomara C, Turillazzi E. Ischemia/reperfusion injury following acute myocardial infarction: a critical issue for clinicians and forensic pathologists. Mediators of inflammation. 2017;2017:7018393. doi: 10.1155/2017/7018393
9. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview. Advances in chronic kidney disease. 2018;25(5):382-90. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.004
10. Foster AD, Vicente D, Clark N, Leonhardt C, Elster EA, Davis TA, et al. FTY720 effects on inflammation and liver damage in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. Mediators of Inflammation. 2019;2019:3496836. doi: 10.1155/2019/3496836
11. Pérez-Jeldres T, Alvarez-Lobos M, Rivera-Nieves J. Targeting sphingosine-1-phosphate signaling in immune-mediated diseases: beyond multiple sclerosis. Drugs. 2021;81(9):985-1002. doi: 10.1007/s40265-021-01528-8
12. Huwiler A, Zangemeister-Wittke U. The sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod as a therapeutic agent: Recent findings and new perspectives. Pharmacology & therapeutics. 2018;185:34-49. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.001
13. Luo YT, Liang YF, He H, Zhang MT, Wang R, Li HL. The immunosuppressant fingolimod ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis by regulating T-cell balance and cytokine secretion. American journal of translational research. 2020;12(6):2600-13. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7344092/
14. Qian Y, Gao C, Zhao X, Song Y, Luo H, An S, et al. Fingolimod Attenuates Lung Injury and Cardiac Dysfunction after Traumatic Brain Injury. Journal of Neurotrauma. 2020;37(19):2131-40. doi: 10.1089/neu.2019.6951
15. Liu G, Bi Y, Wang R, Yang H, Zhang Y, Wang X, et al. Targeting S1P1 receptor protects against murine immunological hepatic injury through myeloid-derived suppressor cells. The Journal of Immunology. 2014;192(7):3068-79. doi: 10.4049/jimmunol.1301193
16. Rungatscher A, Linardi D, Naseer A, Mani R, Hoxha S, Luciani GB, et al. Sphingosine-1-Phosphate Receptor Agonist Fingolimod Reduces Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Apoptosis Increasing Long-Term Left Ventricular Function after Heart Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2019;38(4): 223. doi: 10.1016/j.healun.2019.01.546
17. Zhang L, Sui R, Zhang L. Fingolimod protects against cerebral ischemia reperfusion injury in rats by reducing inflammatory cytokines and inhibiting the activation of p38 MAPK and NF-κB signaling pathways. Neuroscience Letters. 2022;771:136413. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136413
18. Shi ZA, Li TT, Kang DL, Su H, Tu FP. Fingolimod attenuates renal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury by inhibiting inflammation and apoptosis and modulating S1P metabolism. Journal of International Medical Research. 2021;49(8):03000605211032806. doi: 10.1177/03000605211032806
19. Karliner JS. Sphingosine kinase and sphingosine 1-phosphate in the heart: a decade of progress. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2013;1831(1):203-12. doi: 10.1016/j.bbalip.2012.06.006
20. Müller H, Hofer S, Kaneider N, Neuwirt H, Mosheimer B, Mayer G, et al. The immunomodulator FTY720 interferes with effector functions of human monocyte-derived dendritic cells. European journal of immunology. 2005;35(2):533-45. doi: 10.1002/eji.200425556
21. Yevgi R, Demir R. Oxidative stress activity of fingolimod in multiple sclerosis. Clinical neurology and neurosurgery. 2021;202:106500. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106500
22. Morales-Ruiz M, Lee MJ, Zöllner S, Gratton JP, Scotland R, Shiojima I, et al. Sphingosine 1-phosphate activates Akt, nitric oxide production, and chemotaxis through a Giprotein/phosphoinositide 3-kinase pathway in endothelial cells. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(22):19672-7. doi: 10.1074/jbc.m009993200
23. Ahmed N. Pathophysiology of Ischemia Reperfusion Injury and Use of Fingolimod in Cardioprotection. Academic Press. 2019;2019:101-21. doi: 10.1016/B978-0-12-818023-5.00005-4
24. Ahmed N, Laghari AH, AlBkhoor B, Tabassum S, Meo SA, Muhammad N, et al. Fingolimod plays role in attenuation of myocardial injury related to experimental model of cardiac arrest and extracorporeal life support resuscitation. International journal of molecular sciences. 2019;20(24):6237. doi: 10.3390/ijms20246237

25. Thangada S, Shapiro LH, Silva C, Yamase H, Hla T, Ferrer FA. Treatment with the immunomodulator FTY720 (fingolimod) significantly reduces renal inflammation in murine unilateral ureteral obstruction. The Journal of urology. 2014;191(5S):1508-16. doi: 10.1016/j.juro.2013.10.072
26. Awad AS, Ye H, Huang L, Li L, Foss Jr FW, Macdonald TL, et al. Selective sphingosine 1-phosphate 1 receptor activation reduces ischemia-reperfusion injury in mouse kidney. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2006;290(6):1516-24. doi: 10.1152/ajprenal.00311.2005
27. Santos-Gallego CG, Vahl TP, Goliasch G, Picatoste B, Arias T, Ishikawa K, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor agonist fingolimod increases myocardial salvage and decreases adverse postinfarction left ventricular remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion. Circulation. 2016;133(10):954-66. doi: 10.1161/circulationaha.115.012427