

بررسی اثرات رنوپروتکتیو والپروآت سدیم بعنوان مهارکننده هیستون داستیلز در نفروپاتی دیابتی

رامین عطایی (PhD)^۱، هادی اسماعیلی^{۲*}

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: نفروپاتی دیابتی شایعترین علت بروز مرحله نهایی نارسایی کلیوی، ناشی از فعالیت مولکول‌های پیام‌رسان پروتئین کیناز C و گونه‌های فعال اکسیژن می‌باشد. مطالعات اخیر به نقش فرآیندهای اپیژنتیک مانند استیل‌اسیون هیستون و نقش آنزیم‌های هیستون داستیلز و هیستون استیل ترانسفراز در ایجاد این اپیدمی خاموش اشاره کرده‌اند. والپروآت سدیم بعنوان نوعی مهارکننده هیستون داستیلز شناخته می‌شود. با توجه به اهمیت و شیوع بالای نفروپاتی دیابتی لزوم پیشگیری و بهبودی آن، این مطالعه مروری انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری ساده مقالات معتبر علمی نمایه شده در بانک‌های اطلاعاتی ISI, SID, PubMed, Scopus, Web of science طی سالهای ۲۰۱۷-۱۹۶۳، با استفاده از واژه‌های کلیدی فارسی والپروآت سدیم، نفروپاتی دیابتی، مهارکننده های هیستون داستیلز و واژه‌های کلیدی انگلیسی Sodium Valproate, Diabetic Nephropathies, Histone Deacetylase Inhibitors درباره اثرات رنوپروتکتیو والپروآت سدیم در روند نفروپاتی دیابتی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در جستجوی اولیه از میان ۴۸۵ مقاله یافت شده در نهایت ۷۳ مقاله انتخاب شدند. والپروآت سدیم قادر است با مکانیسم اتوفازی مانع از تخریب پودوسیت‌ها و سلول‌های کلیوی و متجربه تقلیل پروتئینوری در شرایط نفروپاتی دیابتی شود. بعلاوه جلوگیری از آپوپتوز پودوسیت به کمک فرآیند اتوفازی توسط والپروآت سدیم بعنوان یک مهارکننده هیستون داستیلز به پیشگیری از نفروپاتی دیابتی کمک می‌کند. از آنجاییکه هیستون داستیلزهای کلاس یک از طریق تعدیل پیام‌رسانی TGF- β و NF- κ B در فیبروز کلیوی و فعال سازی فیبروبلاست‌ها و فرآیندهای التهابی دخیل هستند، طبیعتاً والپروآت سدیم ویژگی آنتی فیبروتیکی از خود بروز می‌دهد. انتظار می‌رود مهار هیستون داستیلز باعث افزایش فعالیت پروموتور مورد نظر گردد ولی برخلاف انتظار از میزان eNOS mRNA در سلول کاسته می‌شود؛ پاسخ این تناقض را می‌توان در القای فاکتورهای ناپایدارکننده mRNA مرتبط با نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی پیدا کرد.

نتیجه‌گیری: والپروآت سدیم با مهار HDAC کلاس یک و دو اثرات رنوپروتکتیو بالایی در مدل‌های نفروپاتی دیابتی از خود بروز داده است. انتظار می‌رود این دارو در آینده پس از انجام کارآزمایی‌های بالینی لازم در پیشگیری یا بهبودی نفروپاتی دیابتی مورد استفاده قرار گیرد.

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

مقدمه

نفروپاتی دیابتی (Diabetic Nephropathies=DN) یک سندرم بالینی است که با بروز میکروآلبومینوری مداوم به همراه دیابت وابسته به انسولین یا غیروابسته به انسولین مشخص می‌شود (۱) و پودوسیت‌های گلومرولی، سلول‌های مزانشیال 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 نفروپاتی دیابتی مؤثر است (۳). پاتوژنز این سندرم چندعاملی می‌باشد، ولی در مطالعات اخیر به اهمیت فرآیندهای اپیژنتیک مرتبط با هیستون داستیلز در پیشرفت آسیب کلیوی تأکید شده است (۴و۵). والپروآت سدیم بعنوان یک مهارکننده هیستون داستیلز (Histone Deacetylase Inhibitors =HDACi) مطرح است (۶)، هیستون داستیلزها (HDAC) انواعی از آنزیم‌ها هستند که میزان فعالیت

استیل‌اسیونی هیستون استیل ترانسفراز را با تعدیل وضعیت استیل/غیراستیل بودن هیستون بر روی رمو‌لینگ کروماتین به تعادل رسانده و نقش مهمی در تنظیم رونویسی برعهده دارند (۷-۹). HDAC می‌تواند گروه استیل از باقیمانده لیزینی و پروتئین‌های غیرهیستونی را بردارد و معمولاً قادر است بعنوان کمک‌سرکوبگر نیز عمل کند (۱۰) و بر روی اثرات و مکانیسم‌های ضدسرطانی آن مطالعات گسترده ای انجام شده است (۱۱و۱۲). والپروآت سدیم داروی ضدسرع وسیع الطیفی است که از طریق گابای مغزی اعمال اثر می‌کند. این دارو بطور کاملاً اتفاقی در سال ۱۹۶۳ بعنوان ضدسرع توسط Pierre Eymard شناسایی گردید (۱۳)، جذب گوارشی سریع داشته و در طی ۱۱ الی 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). والپروآت سدیم علاوه بر

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۴۱۹ دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

* مسئول مقاله: هادی اسماعیلی

آدرس: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، کمیته تحقیقات علوم پزشکی مازندران. تلفن: ۰۱۱-۳۳۰۴۴۰۰۰

E-mail: esipharm@yahoo.com

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, ISI, SID, PubMed, Scopus" در سالهای ۱۹۶۳ تا ۲۰۱۷ درباره بررسی اثرات رنوپروتکتیو والپروات سدیم به‌عنوان مهارکننده هیستون‌داستیلاز در نفروپاتی‌دیابتی با استفاده از کلیدواژه‌های والپروات سدیم، نفروپاتی‌دیابتی، مهارکننده‌های 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 قرار گرفتند. 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 مزانژیل و توبولار اپیتلیال از طریق پروتئین‌کیناز C، نیکوتین‌آمید-آدنین‌دی‌نوکلوئید فسفات‌اکسیداز و متابولیسم میتوکندریایی می‌شود (۳۲). به این ترتیب سطح فرایند 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).

بطور کلی در دیابت افزایش مداوم قندخون باعث هیپرتروفی سلول‌های مزانژیل، فیبروز و تولید بیش از پیش اکسیدان‌ها شده و فرد را در معرض پیشرفت نفروپاتی‌دیابتی قرار می‌دهد (۳۴ و ۳۵). استیل‌شدن هیستون منجر به ریلکساسیون ساختار کروماتین شده و در نتیجه راه را برای فعال‌کننده‌های رونویسی هموار کرده و میزان بیان ژن را افزایش می‌دهد (۳۶). آنزیم‌های HDAC بطور کلی براساس میزان شباهتشان به هیستون‌داستیلاز مخمر به چهار دسته تقسیم می‌شوند (۳۷ و ۳۸) 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 به sirtuins بوده و مربوط به ژن Sir2 می‌باشند که ظاهراً توسط HDACi ها تحت‌تأثیر قرار نمی‌گیرند و کلاس چهار (HDAC11) که دومین را در نواحی کاتالیتیکی هر دو آنزیم کلاس یک و دو حفظ می‌کند (۸). والپروات سدیم به‌عنوان مهارکننده اختصاصی HDAC های کلاس یک با مکانیسم‌های متفاوتی (شکل ۱) باعث بهبودی نفروپاتی‌دیابتی در افراد دیابتی می‌گردد (۳۹). بنابراین این دارو احتمالاً با استیل‌کردن هیستون این مکانیسم‌ها را عملی می‌کنند. مطالعاتی نیز در سال‌های اخیر بر روی اثرات و مکانیسم مهارکننده‌های HDAC در بهبودی نفروپاتی‌دیابتی انجام گرفته است (جدول ۱) (۴۱-۳۹ و ۳۰ و ۲۶ و ۵).

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 والپروات سدیم بر روی آنزیم‌های HDAC بخصوص کلاس یک و دو اشاره کرده‌اند (۲۱-۱۷)؛ از این رو 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 مزانژیل ناشی از TGF-β1 جلوگیری می‌کند (۲۲). در مطالعه Pang و همکاران بر روی محیط کشت حاوی فیبروبلاست‌های بینایی از بافت کلیه رت مشخص‌گردید HDACi ممکن است با غیرفعال‌سازی این فیبروبلاست‌ها ویژگی آنتی‌فیبروتیکی از خود نشان‌دهد (۲۳).

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

Advani و همکاران با درمان بلندمدت با ورنیستات (HDACi) در موش‌های آزمایشگاهی با نفروپاتی القا شده با استریوزوسین نشان دادند که آل‌بومینوری و تجمع ماتریکس مزانژیل در موش‌های دیابتی از طریق یک مکانیسم وابسته به نیتریک اکسید سنتز اندوتلیالی بهبود می‌یابد (۲۶). در مطالعه‌ای که توسط Cosentino و همکاران بر روی لاروهای zebrafish و موش‌های آزمایشگاهی انجام گرفت مشخص‌گردید شروع تجویز فیل‌تیو (نوعی HDACi) در طی ۴۸-۲۴ ساعت پس از القای آسیب حاد کلیوی باعث ریکواری سریع، کاهش آنزیمی توبولار پس از آسیب و بهبودی فیبروز بینایی می‌شود (۲۷).

مطالعه Liu و همکاران حاکی از دخالت HDAC کلاس یک بر روی فیبروز ژنریس 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 خاموش کردن HDAC گلودمولواسکلروزیس، آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی، آپوپتوز پودوسیت و آسیب کلیوی کاهش می‌یابد (۲۹). Dong و همکاران نیز در یک آزمایش برون‌تن (In vivo) به فعال‌سازی فاکتور رونویسی 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 HDACi های مختلف بر روند نفروپاتی‌دیابتی و همچنین از آنجاییکه نفروپاتی‌دیابتی بصورت یک اپیدمی خاموش در حال گسترش است، می‌بایست با مطالعات دقیق بر روی والپروات-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.

مسیر پیامرسانی iNOS/NF- κ B و تسهیل اتوفاژی از طریق مهار HDAC به اعمال اثر می‌پردازد (۵۱ و ۵۲). اولین شواهد تجربی بدست آمده برای درمان نفروپاتی دیابتی با والپروات سدیم در مطالعه ارائه گردید. با مطالعه بر روی مدل‌های نفروپاتی دیابتی رت نشان داده شد والپروات سدیم از طریق تنظیم استیل‌اسیون هیستون H4 در پروموتور پروتئین‌های مرتبط با استرس رتی‌کولوم آندوپلاسمیک موسوم به ERS (Endoplasmic reticulum stress) از قبیل GRP78 و CHOP منجر به تخفیف ERS و کاهش آپوپتوز ناشی از ERS می‌گردد (۵۳). ERS یکی از مکانیسم‌های مسئول در بروز نفروپاتی دیابتی می‌باشد (۵۴ و ۵۵).

۱. **اتوفاژی:** در مطالعات بسیاری به ارتباط اتوفاژی غیرطبیعی با بروز عواقب دیابت پرداخته شده است (۵۹-۵۶). حال آنکه والپروات سدیم 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 هموستاز تحت شرایط پاتولوژیک تخریب و بازیافت می‌کند (۶۰).

این فرآیند توسط تغییرات اپی‌ژنتیک مانند استیل‌اسیون هیستون تنظیم می‌شود (۶۱) که خود به تنهایی اهمیت بسزایی در حفظ عملکرد پودوسیت دارد (۵۷). بنابراین والپروات سدیم قادر است با مکانیسم اتوفاژی مانع از تخریب پودوسیت‌ها و سلول‌های کلیوی در شرایط نفروپاتی دیابتی گردد. با توجه به اینکه از میان انواع آنزیم‌های HDAC تنها HDAC2، HDAC4، HDAC9 و HDAC10 قادرند در پیشرفت نفروپاتی دیابتی مؤثر باشند (۲۹) و همچنین بدلیل اینکه در بین HDAC‌های کلاس یک تنها HDAC2 در اتوفاژی مؤثر است (جدول ۲)، والپروات سدیم به احتمال زیاد غالباً ایزوform HDAC2 را مهار می‌کند.

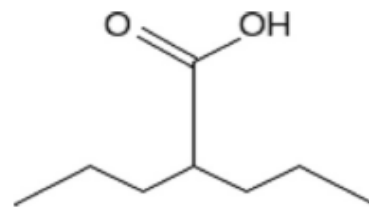
جدول ۲. تأثیر هر کدام از انواع کلاس یک HDAC در تنظیم

اتوفاژی در نفروپاتی دیابتی (۶۳)

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

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 والپروات سدیم منجر به پیشگیری از نفروپاتی دیابتی می‌شود. اثبات شده است استرس شبکه اندوپلاسمیک یکی از مکانیسم های پاتوژن نفروپاتی دیابتی می‌باشد؛ والپروات با تسکین این استرس، آپوپتوز سلولی را کاهش داده و در نتیجه آسیب کلیوی را در مدل نفروپاتی دیابتی بهبود می‌بخشد (۵۳).

۳. **ضد فیروز:** با توجه به اینکه HDAC های کلاس یک از طریق تعدیل پیام‌رسانی TGF- β در فیروزیز کلیوی و فعال‌سازی فیروبلاست‌ها دخیل هستند، طبیعتاً والپروات سدیم ویژگی آنتی‌فیروتیک از خود بروز می‌دهد (۲۸ و ۸۰). همچنین بیان CSF-1 القا شده توسط TNF- α را در سلول‌های توبولار کلیوی کاهش داده و باعث تقلیل تغییرات فیروتیک می‌شود (۳۳).



شکل ۱. ساختار شیمیایی والپروات سدیم (۸)

جدول ۱. مطالعات انجام گرفته که در سنوات اخیر بر روی اثرات و مکانیسم

مهارکننده های HDAC در بهبودی نفروپاتی دیابتی

مهارکننده HDAC	انتخابی	اثرات	مکانیسم	منابع
والپروات سدیم، تری‌کوستاتین (۲۰۰۹)	HDAC I/II	کاهش تجمع مایع خارج سلولی	سرکوب TGF- β ناشی از فعالیت HDAC2	(۳۹)
وورینوستات (۲۰۱۱)	HDAC I/II	کاهش تکثیر سلولی و کندی هیپرتروفی گلوامرولار	داون رگوله کردن بیان ژن EGFR	(۵)
سها (۲۰۱۱)	HDAC I/II	کاهش آلبومینوری و رسوب کلاژن نوع ۴	کاهش بیان ژن eNOS در کلیه موش	(۲۶)
سدیم بوتیرات (۲۰۱۴)	Pan HDAC	بهبود عملکرد کلیه	مهار آپوپتوز و آسیب به DNA	(۴۰)
والپروات سدیم (۲۰۱۵)	HDAC I/II	اثرات آنتی فیروتیک	مهار فیروزیز و بهبود تعادل بین ژنهای پرو و آنتی فیروتیک	(۴۱)
سدیم بوتیرات (۲۰۱۷)	Pan HDAC	مهار فیروزز 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 سوبرویل آمیدهیدروکسامیک‌اسید در درمان لنفوهای 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 (۴۵ و ۴۶). 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 گلوامرولار می‌شود (۴۷).

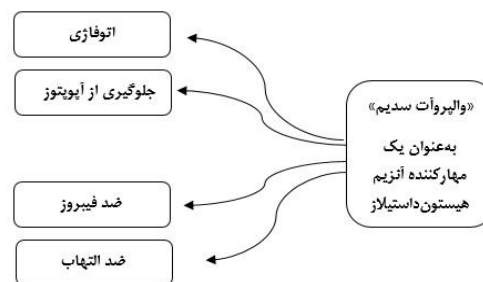
بعلاوه رتینوپاتی دیابتیک نیز مانند نفروپاتی دیابتی در ارتباط با مکانیسم اپی-ژنتیک می‌دانند (۴۸-۵۰). مطالعه حاضر با ارائه شواهدی به تبیین مکانیسم والپروات سدیم بعنوان رنوپروتکتیو در نفروپاتی دیابتی پرداخت؛ این دارو با مهار

هیستون‌های استیل‌ه می‌باشد (۶۹)، در حالت معمول مهار HDAC باعث افزایش فعالیت پروموتور 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 (۷۶). کمالینکه والپروات-سدیم بواسطه مهار فعال‌سازی HDAC2، اکسیداتیو استرس را کاهش می‌دهد (۳۹). پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی به مقایسه پوتنسی والپروات سدیم با سایر داروهای HDACi در بهبودی نفروپاتی دیابتی پرداخته شود؛ همچنانکه Van Beneden و همکاران به مقایسه تریکوستاتین A و والپروات سدیم 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 (۷۲ و ۷۱) پرداخته شود (۷۳). سیر تکاملی موضوع مطالعات پیشین بترتیب اثرات آنتی‌فیبروتیک، جلوگیری از آپوپتوز و سپس اتوفازی برای داروهای HDACi می‌باشد. والپروات سدیم نیز به نوبه خود بعنوان یک HDACi در مطالعات آزمایشگاهی اثرات رنوپروتکتیو بالایی در مدل‌های نفروپاتی دیابتی از خود بروز داده است. انتظار می‌رود در صورت انجام کارآزمایی‌های 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.

۴. ضدالتهاب: فرآیندهای التهابی نقش کلیدی در بروز نفروپاتی دیابتی دارند. برخی مطالعات حاکی از ارتباط مسیرهای پیام‌رسانی NF- κ B به‌عنوان مدیاتورهای التهابی با آنزیم‌های HDAC بوده (۶۴) و بنابراین بصورت تئوری می‌توان نتیجه گرفت والپروات سدیم نیز دارای اثرات ضدالتهابی می‌باشد (۶۵). بطور کلی اتوفازی، جلوگیری از آپوپتوز، اثر ضدفیبروزی و ضدالتهابی از جمله مکانیسم‌های دخیل در کنترل نفروپاتی دیابتی در صورت مصرف والپروات سدیم می‌باشد (شکل ۲)؛ البته والپروات 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 والپروات سدیم بعنوان یک مهارکننده هیستون داستیلاز (۶۲)

آنزیم eNOS با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) ممکن است باعث پیشرفت آسیب بافتی گردد (۶۷ و ۶۶) و ترکیباتی که از تولید این اکسیدان‌ها جلوگیری کنند، می‌توانند در پیشگیری یا درمان آن آسیب کاربرد داشته باشند (۶۸). با توجه به اینکه در سلول‌های اندوتلیالی، پروموتور eNOS غنی از

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- κ B 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*

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

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. Available 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- β 1 in human renal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):58-65.

- 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, Skrypnik 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.

- 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- κ B/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.

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 Ca^{2+} /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, Ataee 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, Haghparsat 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.