



Dimethyl Fumarate Treatment Mitigates Ischemia Reperfusion-Induced Renal Damage by Suppressing HMGB-1-TLR Signaling Pathway

Najah R. HADI ¹, Fadhil AL-AMRAN ², Thu-Alfeqar R. TWEIJ ³, & Dhefah H. AL-MUDHAFAR ⁴

¹ Department of Pharmacology & Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Kufa, Iraq

² Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Kufa, Al Najaf Al-Ashraf, Iraq

³ Department of Basic Science, Faculty of Dentistry, University of Kufa, Al Najaf Al-Ashraf, Iraq

⁴ Middle Euphrates Unit for Cancer Researches, Faculty of Medicine,

University of Kufa, Al Najaf Al-Ashraf, Iraq

SUMMARY. Inflammation plays pivotal role in pathogenesis of renal induced ischemia reperfusion (IRI). This is achieved by enhancing the production of proinflammatory cytokines, chemokines, and immunomodulators. This study aims to investigate the protective effects of dimethyl fumarate (DMF) treatment in renal IRI of rat model by targeting HMGB-1/TLRs signaling pathway. Twenty four Sprague Dawley rats were randomly divided into four groups: Sham group (operated group but without IR), Control group (ischemia 30 min and reperfusion 2 h), Vehicle group (as in control + DMSO), and DMF group (as in control + 25 mg/kg DMF). After 2 h of reperfusion the blood was drawn and kidneys harvested to assess BUN, Scr, NGAL, HMGB-1, TLR2 and TLR4 in addition to histological examination. Rats in control and vehicle groups demonstrated significant elevation in BUN, Scr, and NGAL. Furthermore, HMGB-1 was significantly translocated into cytoplasm and released to extracellular space. Immunohistochemically, the expression of TLR2 and TLR4 were significantly increased. Kidneys of pretreated rats with DMF showed histological and functional amelioration as evidenced by significant reduction in BUN, Scr and NGAL. The anti-inflammatory effects of DMF appeared clearly through the significant inhibition of HMGB-1 secretion in addition to significant reduction of TLR2 and 4 protein expression. DMF alleviated the kidney damage induced by bilateral renal IR, and these protective impacts may be done by inhibition of HMGB-1/TLR pathway.

RESUMEN. La inflamación desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la isquemia reperusión (IRI) inducida por el riñón. Esto se logra al mejorar la producción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas e inmunomoduladores. Este estudio tiene como objetivo investigar los efectos protectores del tratamiento con dimetilfumarato (DMF) en el IRI renal del modelo de rata mediante el objetivo de la vía de señalización de HMGB-1/TLR. Veinticuatro ratas Sprague Dawley se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos: grupo simulado (grupo operado pero sin IR), grupo control (isquemia 30 min y reperusión 2 h), grupo vehículo (como en control + DMSO) y grupo DMF (como en control + 25 mg/kg DMF). Después de 2 h de reperusión, se extrajo sangre y se recogieron riñones para evaluar BUN, Scr, NGAL, HMGB-1, TLR2 y TLR4 además del examen histológico. Las ratas en los grupos de control y vehículo demostraron una elevación significativa en BUN, Scr y NGAL. Además, HMGB-1 se traslocó significativamente al citoplasma y se liberó al espacio extracelular. Inmunohistoquímicamente, la expresión de TLR2 y TLR4 aumentó significativamente. Los riñones de ratas pretratadas con DMF mostraron una mejoría histológica y funcional, como lo demuestra una reducción significativa en BUN, Scr y NGAL. Los efectos antiinflamatorios de DMF aparecieron claramente a través de la inhibición significativa de la secreción de HMGB-1 además de la reducción significativa de TLR2 y la expresión de 4 proteínas. La DMF alivió el daño renal inducido por la IR renal bilateral, y estos impactos protectores pueden realizarse mediante la inhibición de la vía HMGB-1 / TLR.

KEY WORDS: antioxidant and anti-inflammatory, dimethyl fumarate, high mobility group box-1, ischemia reperfusion injury, toll like receptors signaling pathway.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* drnajahiraq@gmail.com