

Effects of Sacubitril/Valsartan on Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Mice

Talha JAWAID *

*Department of Pharmacology, College of Medicine,
Al-Imam Mohammad Ibn Saud Islamic University (IMSIU), Riyadh 13317, Saudi Arabia*

SUMMARY. Nephrotoxicity is a serious health concern associated with cisplatin chemotherapy in cancer treatment. Various studies have shown that the renin-angiotensin system (RAS) is involved in the pathogenesis of several renal disorders. However, the results of earlier studies evaluating the effect of RAS inhibitors on cisplatin-induced nephrotoxicity are conflicting. Sacubitril/valsartan (Sac/Val) is a combination drug for heart failure that contains the neprilysin inhibitor sacubitril and the angiotensin receptor blocker valsartan. In this work, the effects of Sac/Val on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice were evaluated. Nephrotoxicity was determined by analysing kidney function, oxidative stress, inflammation, and renal damage parameters. Cisplatin (25 mg/kg, i.p.) increased the kidney index, serum and urinary levels of various nephrotoxic biomarkers, including pro-inflammatory cytokines. Additionally, cisplatin elevated renal production of malondialdehyde (MDA), proinflammatory cytokines and chemokines while lowering the level of antioxidant enzymes (glutathione, super-oxide dismutase and catalase) and anti-inflammatory cytokine, IL-10. Administration of Sac/Val (60 mg/kg, p.o.) markedly reduced all serum and urinary markers of nephrotoxicity elevated by cisplatin. Additionally, Sac/Val significantly reduced elevated levels of MDA, pro-inflammatory cytokines and chemokines, and prevented a decrease in IL-10 and antioxidant enzyme levels in kidney tissue. Sac/Val also reduced the histopathological changes caused by cisplatin in the proximal tubule. Our findings suggest that Sac/Val reduces cisplatin-induced kidney damage by suppressing the production of inflammatory mediators and oxidative stress. Therefore, Sac/Val could be a promising alternative candidate to ameliorate nephrotoxicity in patients receiving cisplatin chemotherapy.

RESUMEN. La nefrotoxicidad es un grave problema de salud asociado con la quimioterapia con cisplatino en el tratamiento del cáncer. Diversos estudios han demostrado que el sistema renina-angiotensina (RAS) está involucrado en la patogénesis de varios trastornos renales. Sin embargo, los resultados de estudios anteriores que evaluaron el efecto de los inhibidores de RAS sobre la nefrotoxicidad inducida por cisplatino son contradictorios. Sacubitril/valsartán (Sac/Val) es un fármaco combinado para la insuficiencia cardíaca que contiene el inhibidor de neprilisina sacubitrilo y el bloqueador del receptor de angiotensina valsartán. En este trabajo se evaluaron los efectos de Sac/Val sobre la nefrotoxicidad inducida por cisplatino en ratones. La nefrotoxicidad se determinó analizando los parámetros de función renal, estrés oxidativo, inflamación y daño renal. El cisplatino (25 mg/kg, i.p.) aumentó el índice renal, los niveles séricos y urinarios de varios biomarcadores nefrotóxicos, incluidas las citocinas proinflamatorias. Además, el cisplatino elevó la producción renal de malondialdehído (MDA), citocinas y quimiocinas proinflamatorias al mismo tiempo que redujo el nivel de enzimas antioxidantes (glutatión, superóxido dismutasa y catalasa) y la citocina antiinflamatoria IL-10. La administración de Sac/Val (60 mg/kg, p.o.) redujo notablemente todos los marcadores séricos y urinarios de nefrotoxicidad elevados por cisplatino. Además, Sac/Val redujo significativamente los niveles elevados de MDA, citocinas y quimiocinas proinflamatorias y evitó la disminución de los niveles de IL-10 y enzimas antioxidantes en el tejido renal. Sac/Val también redujo los cambios histopatológicos provocados por el cisplatino en el túbulos proximal. Nuestros hallazgos sugieren que Sac/Val reduce el daño renal inducido por cisplatino al suprimir la producción de mediadores inflamatorios y el estrés oxidativo. Por lo tanto, Sac/Val podría ser un candidato alternativo prometedor para mejorar la nefrotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino.

KEY WORDS: angiotensin, cisplatin, nephrotoxicity sacubitril/valsartan, neprilysin.

* Author to whom correspondence should be addressed: E-mail: talhajawaid78@gmail.com