

Potential Protective Effect of Ibrutinib from Acute Brain Injury During Endotoxemia in Mice

Ammar Rasoul MOHAMMAD, Azher Razaq HADI & Ekhlās Sabah HASSAN*

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

SUMMARY. Sepsis-induced brain dysfunction, which results from polymicrobial sepsis, is one of the most complex clinical challenges confronting medical practice, and even though many therapeutic approaches have been used in such clinical challenges, there is still a need for a new effective therapeutic approach. The aim was to investigate the potential preventive impact of ibrutinib from acute neuroinflammation during endotoxemia in mice: 24 adult male Swiss-albino mice aged 8–12 weeks, with a weight of 20–37g, were randomized into 4 equal groups (n=6), sham (laparotomy without CLP) (cecal ligation and puncture), sepsis (laparotomy with CLP), vehicle (equivalent volume of DMSO (Dimethyl sulfoxide) before CLP), ibrutinib (10 mg/kg/day i.p (Intraperitoneal) before CLP) group. Brain used to assess tissue TNF- α , IL-10, IL-6, IL1 β , TLR4, PI3k (phosphatidylinositol 3-kinase), AKT (protein kinase B), and STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) as well as the histological examination. After this research work, it was discovered that the tissue values of TNF- α , IL-6, IL-10, and IL1 β in the sham group are significantly lower than in sepsis and vehicle groups. In addition, tissue values of TN- α , IL-6 and IL1 β in the Ibrutinib group have much lower levels than sepsis and vehicle groups, otherwise, IL10 in the ibrutinib group are significantly increased than sepsis and vehicle groups. Alternatively, it is shown that the tissues amounts of TLR4, AKT, S TA3, and PI3k in the sham group had much lower amounts than even the sepsis and vehicle groups. Also, it showed that the tissue levels of TLR4, PI3, AKT, and STAT3 in the ibrutinib group are significantly lowered than those of both sepsis and vehicle groups. In histology, it was discovered that ibrutinib may greatly reduce brain damage and the intensity of brain inflammation when matched to sepsis and vehicle groups that exhibited serious brain injury and inflammation. Ibrutinib can attenuate brain dysfunction during CLP-induced polymicrobial sepsis in male mice through his modulating effects on TLR4\AKT\PI3\STAT3 downstream signaling pathways including NF- κ B cascades, and subsequently decreased proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-6) and the IL1 β and increase anti-inflammatory cytokine (IL-10).

RESUMEN. La disfunción cerebral inducida por sepsis, que resulta de la sepsis polimicrobiana, es uno de los desafíos clínicos más complejos que enfrenta la práctica médica, y aunque se han utilizado muchos enfoques terapéuticos en tales desafíos clínicos, todavía existe la necesidad de un nuevo enfoque terapéutico efectivo. El objetivo era investigar el impacto preventivo potencial de ibrutinib de la neuroinflamación aguda durante la endotoxemia en ratones: 24 ratones albinos suizos machos adultos de 8 a 12 semanas de edad, con un peso de 20 a 37 g, se aleatorizaron en 4 grupos iguales (n = 6), simulado (laparotomía sin CLP) (ligadura cecal y punción), sepsis (laparotomía con CLP), vehículo (volumen equivalente de DMSO (sulfóxido de dimetilo) antes de CLP), ibrutinib (10 mg/kg/día ip (intraperitoneal) antes de CLP) grupo. cerebro utilizado para evaluar tejido TNF- α , IL-10, IL-6, IL1 β , TLR4, PI3k (fosfatidilinositol 3-quinasa), AKT (proteína quinasa B) y STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3), así como el examen histológico. Después de este trabajo de investigación, se descubrió que los valores tisulares de TNF- α , IL-6, IL-10 e IL1 β en el grupo simulado son significativamente más bajos que en los grupos con sepsis y vehículo. Además, los valores tisulares de TN- α , IL-6 e IL1 β en el grupo de ibrutinib tienen niveles mucho más bajos que en los grupos de sepsis y vehículo; de lo contrario, la IL10 en el grupo de ibrutinib aumenta significativamente que en los grupos de sepsis y vehículo. Alternativamente, se muestra que las cantidades tisulares de TLR4, AKT, S TA3 y PI3k en el grupo simulado tenían cantidades mucho más bajas incluso que los grupos de sepsis y vehículo. Además, mostró que los niveles tisulares de TLR4, PI3, AKT y STAT3 en el grupo de ibrutinib están significativamente más bajos que los de los grupos de sepsis y vehículo. En histología, se descubrió que ibrutinib puede reducir en gran medida el daño cerebral y la intensidad de la inflamación cerebral cuando se compara con sepsis y grupos de vehículos que exhibieron lesión e inflamación cerebrales graves. Ibrutinib puede atenuar la disfunción cerebral durante la sepsis polimicrobiana inducida por CLP en ratones machos a través de sus efectos moduladores en las vías de señalización posteriores de TLR4\AKT\PI3\STAT3, incluidas las cascadas de NF- κ B, y posteriormente disminuyó las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6) y la IL1 β y aumentar la citocina antiinflamatoria (IL-10).

KEY WORDS: CLP, endotoxemia, ibrutinib, sepsis.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: ekhlās.khazaal@uokufa.edu.iq