

اثر رمدسیویر به عنوان یک داروی ضد کووید-۱۹ بر آنزیم‌های سلول‌های هپاتوسیستی جنین جوجه؛ یک مطالعه آزمایشگاهی

زهرا اکبری جونوش (Ph.D)^{۱،۲}، رؤیا مهدوی (Ph.D)^۲، مهری غفوریان (Ph.D)^۳، سید اسماعیل خوشنام (Ph.D)^۴، فرشته نژاد دهباشی (Ph.D)^۵، مریم فرزانه (Ph.D)^{۳،۵}

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲- گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۳- مرکز تحقیقات باروری، ناباروری و سلامت جنین، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۴- مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۵- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

مریم فرزانه: maryamfarzaneh2013@yahoo.com

چکیده

هدف: مطالعات محدودی بر روی سمیت بالقوه رمدسیویر (RDV) بر سلول‌های کبدی (هپاتوسیستی) در شرایط آزمایشگاهی وجود دارد. با توجه به نتایج موثر رمدسیویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ (COVID-19) و تأثیرات منفی آن بر عملکرد کبد، در مطالعه حاضر، اثرات رمدسیویر بر بیان و فعالیت آنزیم‌های کبدی در سلول‌های هپاتوسیستی مشتق از جنین جوجه بررسی گردید. مواد و روش‌ها: تعداد ۲۰ تخم مرغ نطفه‌دار (در مرحله تکوینی X) در دمای ۳۷/۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۵-۶۰٪ به مدت ۱۰ روز (در مرحله تکوینی HH35) انکوبه شدند. سلول‌های هپاتوسیستی در محیط کشت (DMEM/F12+10% FBS) کشت داده شدند. پس از ۳ روز، چهار غلظت RDV (۲،۰۰، ۳،۰۰، ۴،۰۰ و ۵،۰۰ میکرومولار) به محیط کشت اضافه گردید. سپس عملکرد آنزیم‌های کبدی، آمینوترانسفرازهای آلانین (ALT) و آسپاراتات (AST) توسط الایزا، و سطح بیان آن‌ها با روش کمی (qPCR) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر، سلول هپاتوسیستی دارای ساختار شش ضلعی با هسته بزرگ و هستک بودند. در رنگ آمیزی پرئودیک اسید شیف (PAS) سلول‌های PAS مثبت با رنگ صورتی، تأیید کننده محتوای گلیکوژن سلول‌های هپاتوسیستی بودند. در غلظت‌های ۴ و ۵ میکرومولار RDV، بیشتر از ۵۰ درصد از سلول‌های هپاتوسیستی پس از ۴۸ ساعت، قابلیت زنده‌مانی (Viability) خود را از دست دادند ($P<0/001$). از طرفی، بیان هر دو آنزیم ALT و AST پس از دریافت RDV به طور معناداری افزایش یافت ($P<0/001$). هم‌چنین، عملکرد این دو آنزیم در گروه RDV+ به طور قابل توجهی افزایش یافت. نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که بیان و عملکرد آنزیم‌های کبدی پس از تیمار با RDV افزایش می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: کووید-۱۹، رمدسیویر، آمینوترانسفرازها، سلول‌های هپاتوسیستی



The effect of Remdesivir as an anti-COVID-19 drug on chicken hepatocyte enzymes; an in vitro study

Zahra Akbari Jonoush (Ph.D)^{1,2}, Roya Mahdavi Ph.D)², Mehri Ghafourian (Ph.D)^{2,3}, Seyed Esmaeil Khoshnam (Ph.D)⁴, Fereshteh Nezhad Dehbashi (Ph.D)⁵, Maryam Farzaneh (Ph.D)^{3,5*}

1- Student Research Committee, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- Department of Immunology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Fertility, Infertility, and Perinatology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

4- Persian Gulf Physiology Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

5- Cellular and Molecular Research Center, Medical Basic Science Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Maryam Farzaneh: maryamfarzaneh2013@yahoo.com

Introduction: There is little evidence of potential hepatotoxicity of Remdesivir (RDV), in vitro. Regarding the effectiveness of RDV for patients with COVID-19 and the impact of COVID-19 on liver function, we investigated the effects of RDV on the expression and activity of liver enzymes in chicken embryo-derived hepatocytes.

Methods and Materials: In this in vitro study, 20 embryonated chicken eggs (stage X) were incubated (37.5 °C, 60-65% humidity) for 10 days (stage HH35). The liver cells were cultured in DMEM/F12+10% FBS medium. After 3 days, four concentrations of RDV (2.00, 3.00, 4.00, and 5.00 µM) were added to the culture medium. Serum levels of alanine (ALT) and aspartate (AST) aminotransferases were measured by Elisa, and gene expression measured by quantitative real-time PCR (qPCR).

Results: Each hepatocyte had a hexagonal structure with a large nucleus and nucleolus. In the PAS staining, the PAS-positive cells with a pink color confirmed the glycogen content of hepatocytes. At concentrations 4 and 5 µM RDV, after 48 hr up to 50% of hepatocytes lose their viability ($P<0.001$). Also, the expression of both ALT and AST were significantly increased after treatment with RDV ($P<0.001$). Our data showed that the function of both ALT and AST was significantly increased in the RDV+ group.

Conclusion: We concluded that the expression and function of hepatocyte enzymes were increased following treatment with RDV.

Keywords: COVID-19, Remdesivir, Aminotransferases, Hepatocytes

