

Circadian clocks of the kidney & Estrogen & effects of them on nephrotoxicity

From molecule to treatment

1

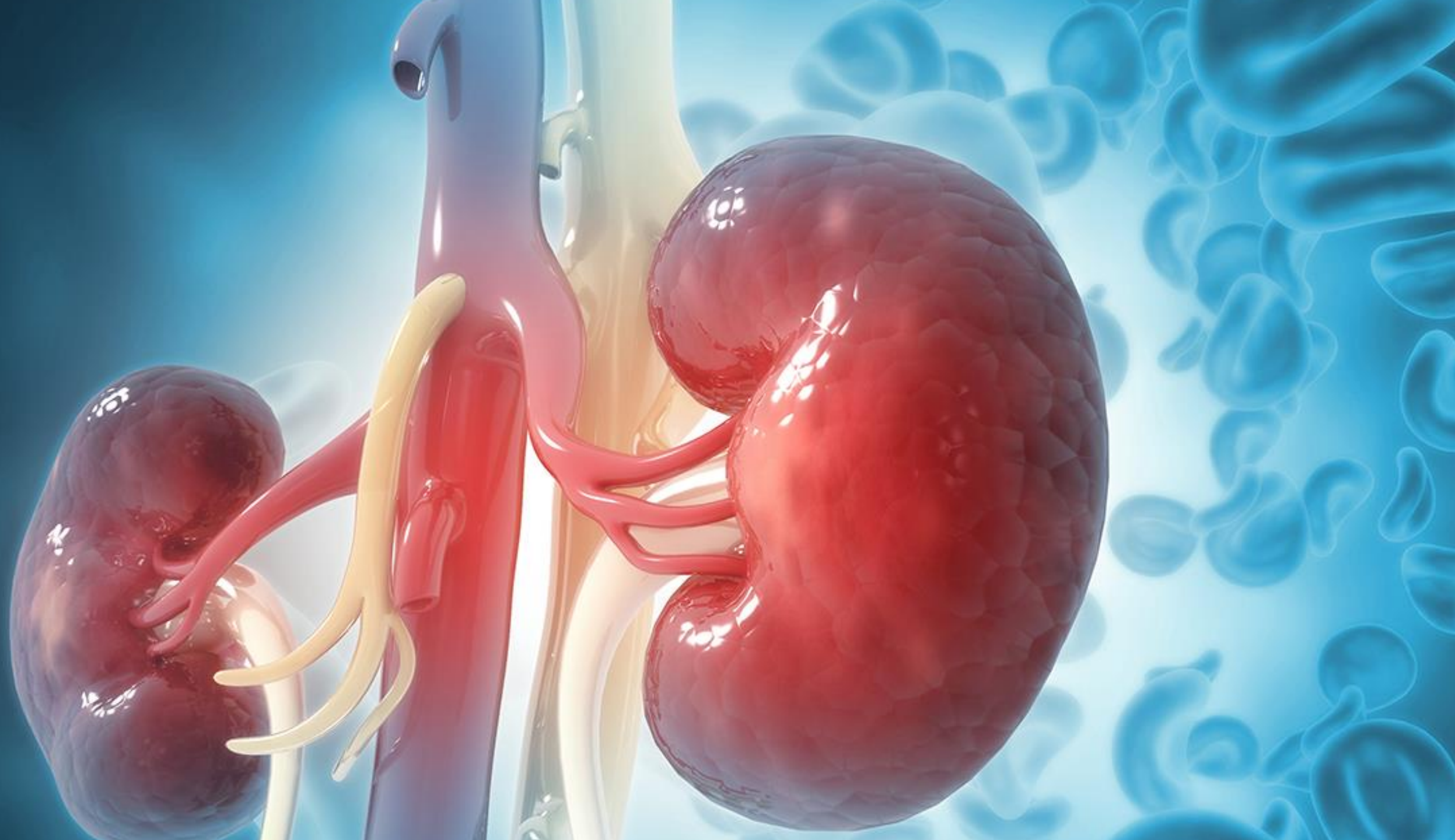
Melika Jafarinezhad | M.s of Medical Physiology

22 October 2025

اهداف مورد مطالعه :

2

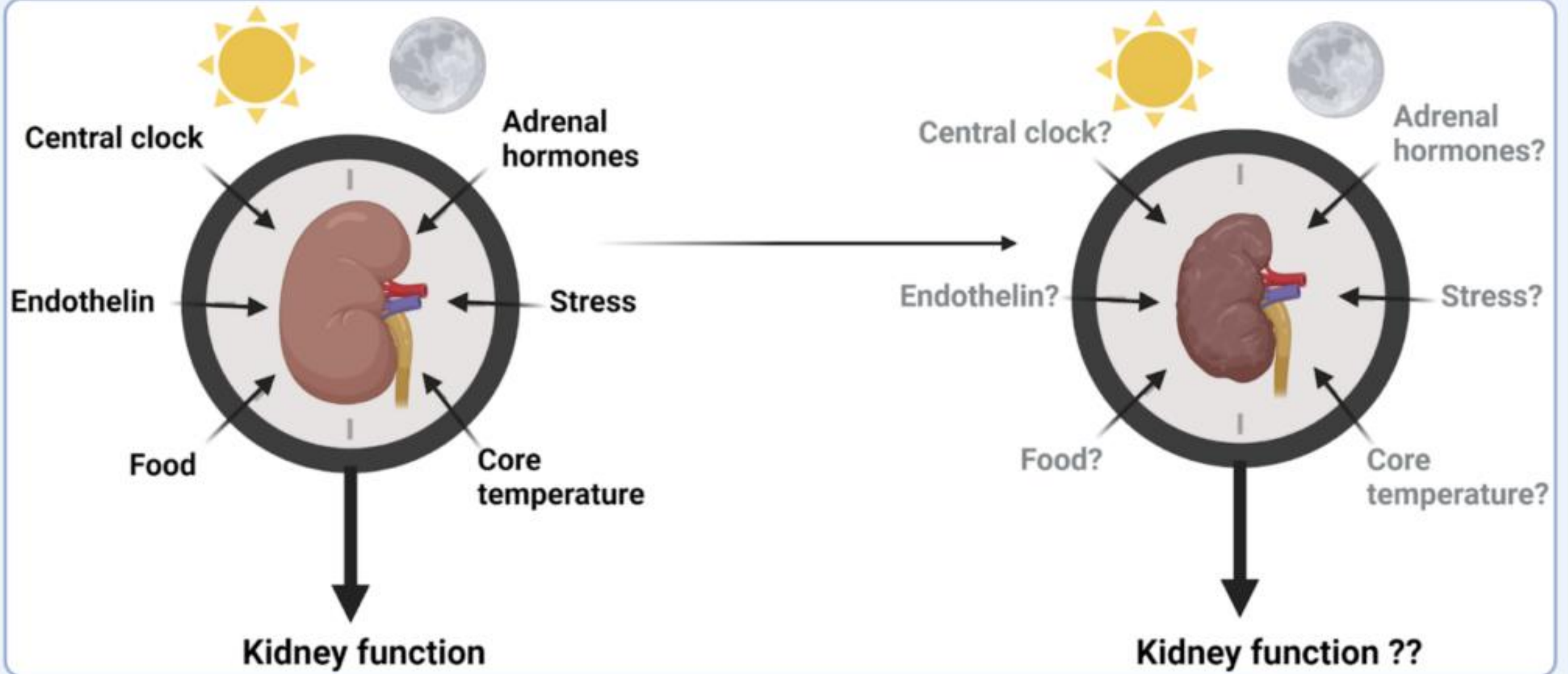
- درک ریتم شبانه روزی کلیوی و مولفه های مولکولی دخیل در آن
- مرور شواهد اثرات استروژن بر آسیب های کلیوی و نقش محافظتی آن
- بررسی تعامل بین ریتم شبانه روزی کلیوی و استروژن در سمیت زدایی کلیوی





• چرا ساعت زیستی در کلیه اهمیت دارد؟

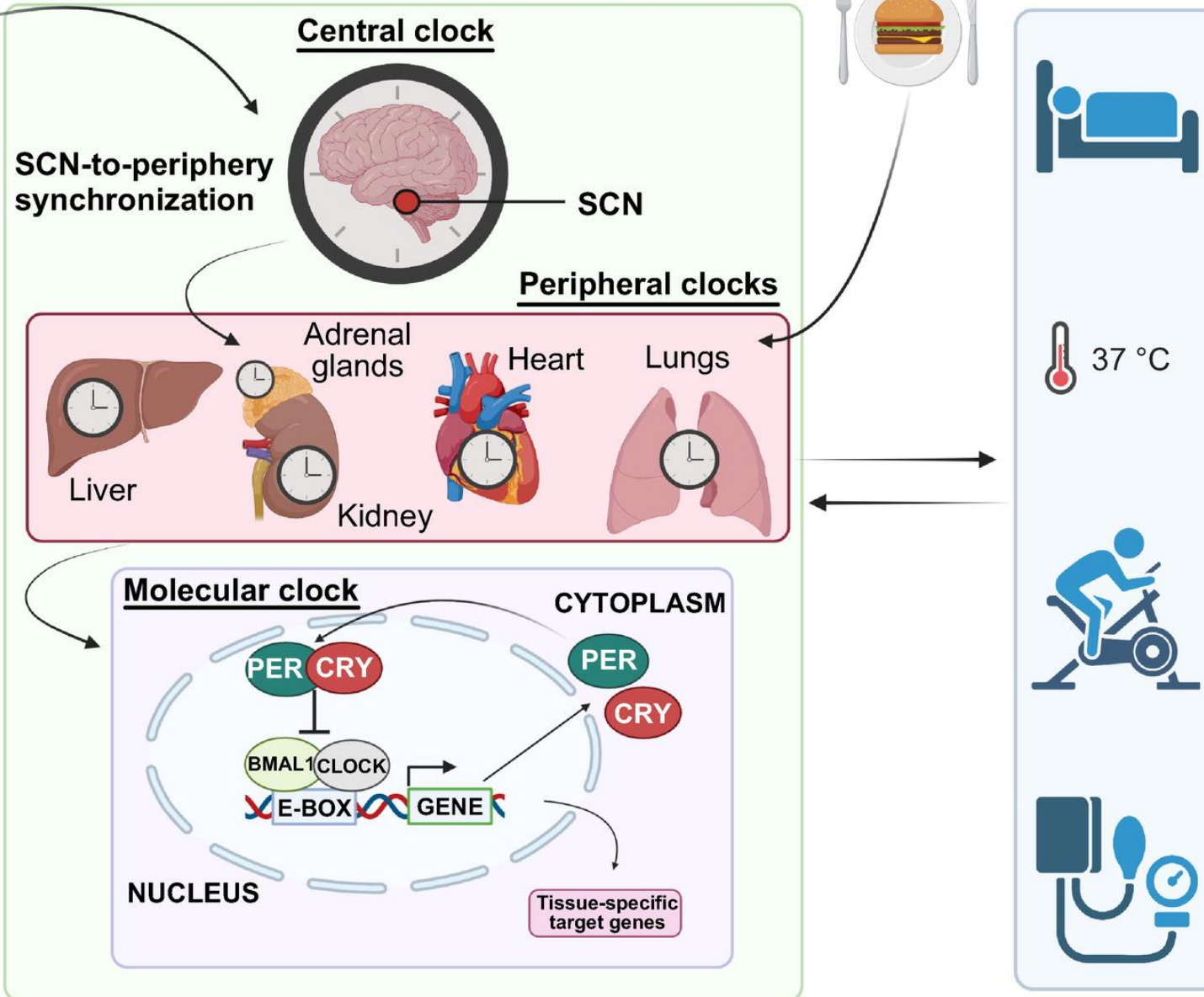
- تقریباً در هر سلول بدن <<< یک ساعت شبانه روزی سلولی ذاتی
- زمان روز به عنوان یک متغیر بیولوژیکی کلیدی <<< در فرایندهای فیزیولوژیکی کلیه
- بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیکی کلیه، از جمله جریان خون کلیوی، میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR)، گرادیان اسمزی قشر-معزی کلیه و انتقال آب و الکترولیت در لوله‌ها، ریتم‌های شبانه‌روزی را نشان می‌دهند و فرض بر این است که حداقل تا حدی توسط ساعت‌های ذاتی کلیه هدایت می‌شوند



Photic
entrainment



Non-photic
entrainment



Circadian
physiology
and
molecular
mechanism

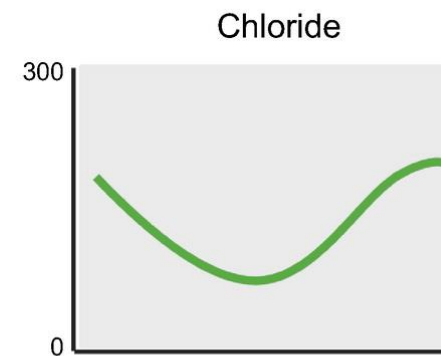
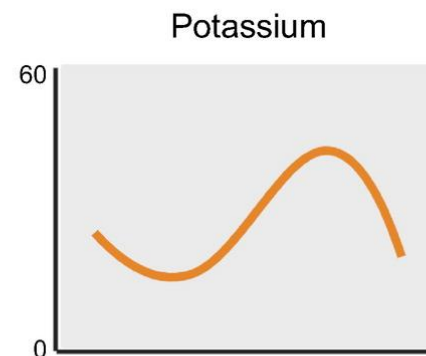
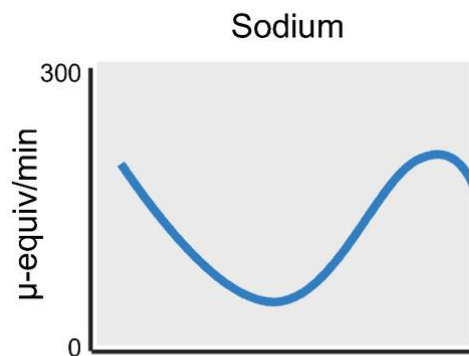
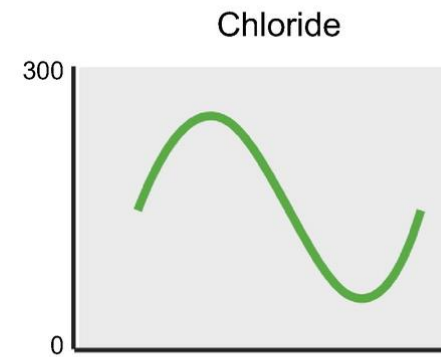
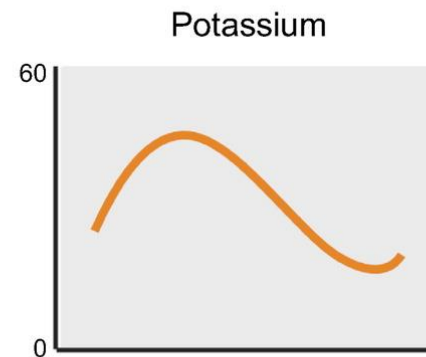
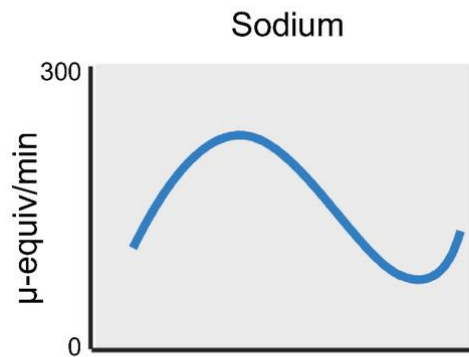
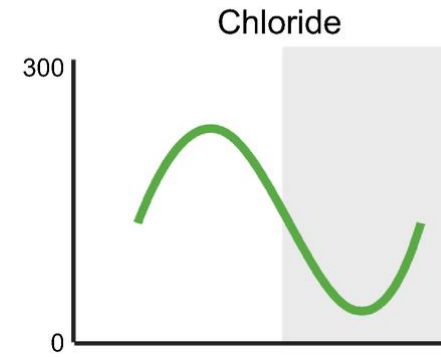
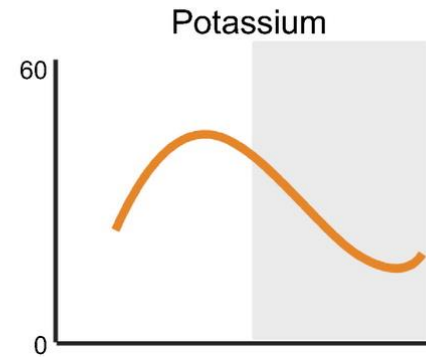
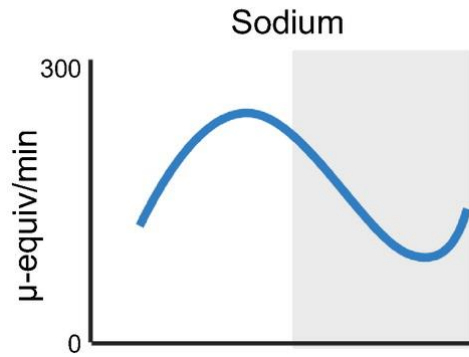
Rhythms of renal sodium, potassium, and chloride excretion of male subject underground



8 weeks



12 weeks



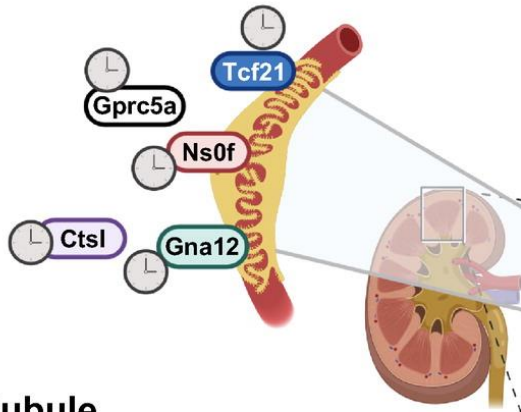
Hours

Hours

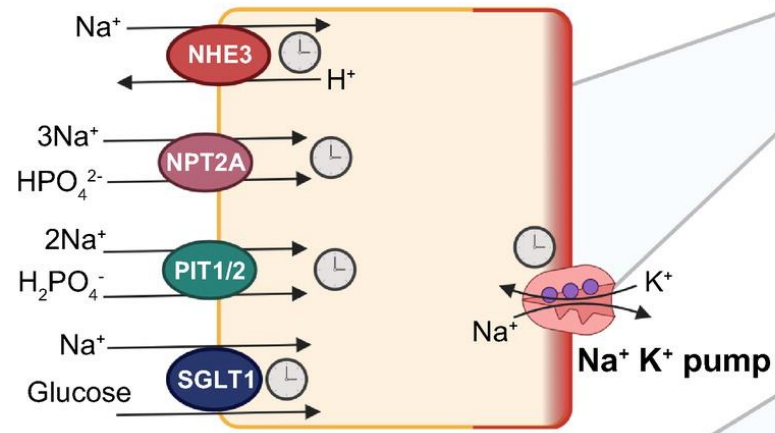
Hours

**Renal
rhythms in
electrolyte
excretion
persist in the
absence of
time cues.**

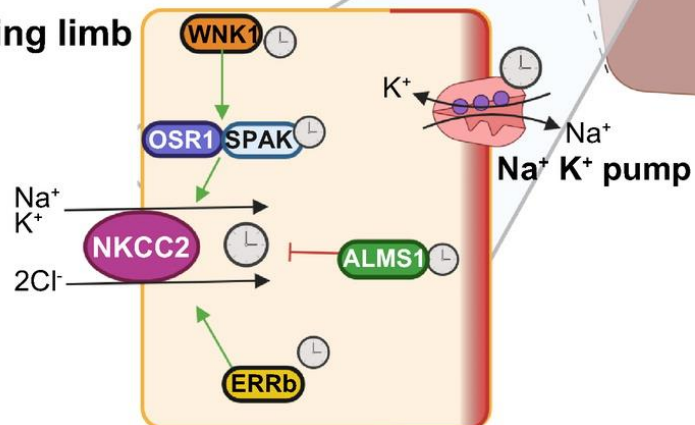
A Podocytes



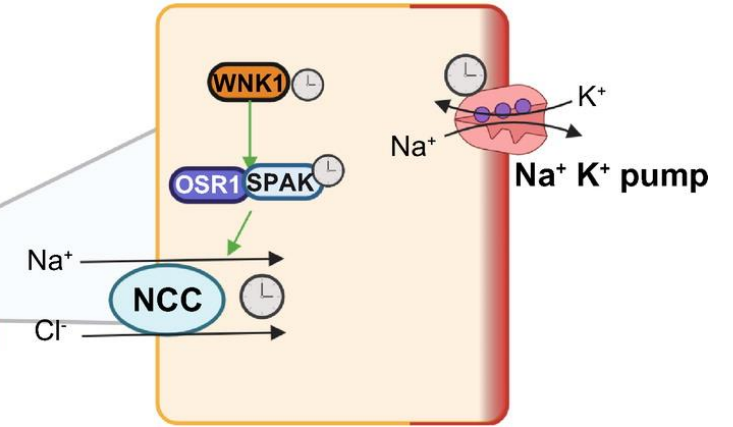
B Proximal tubule



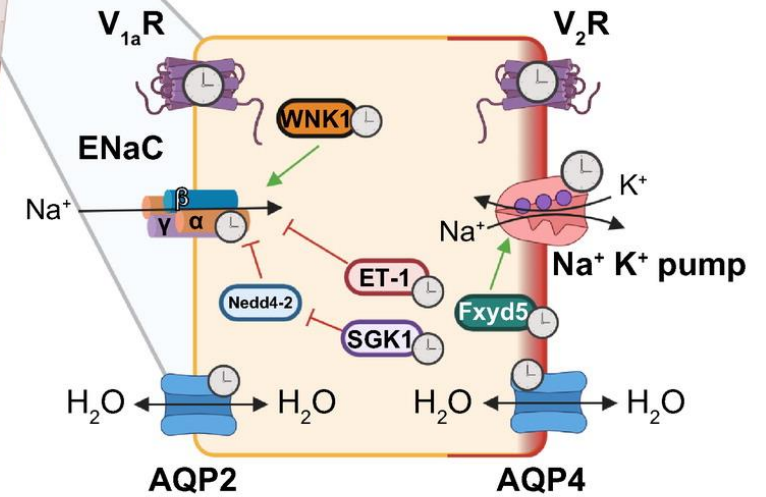
C Thick ascending limb



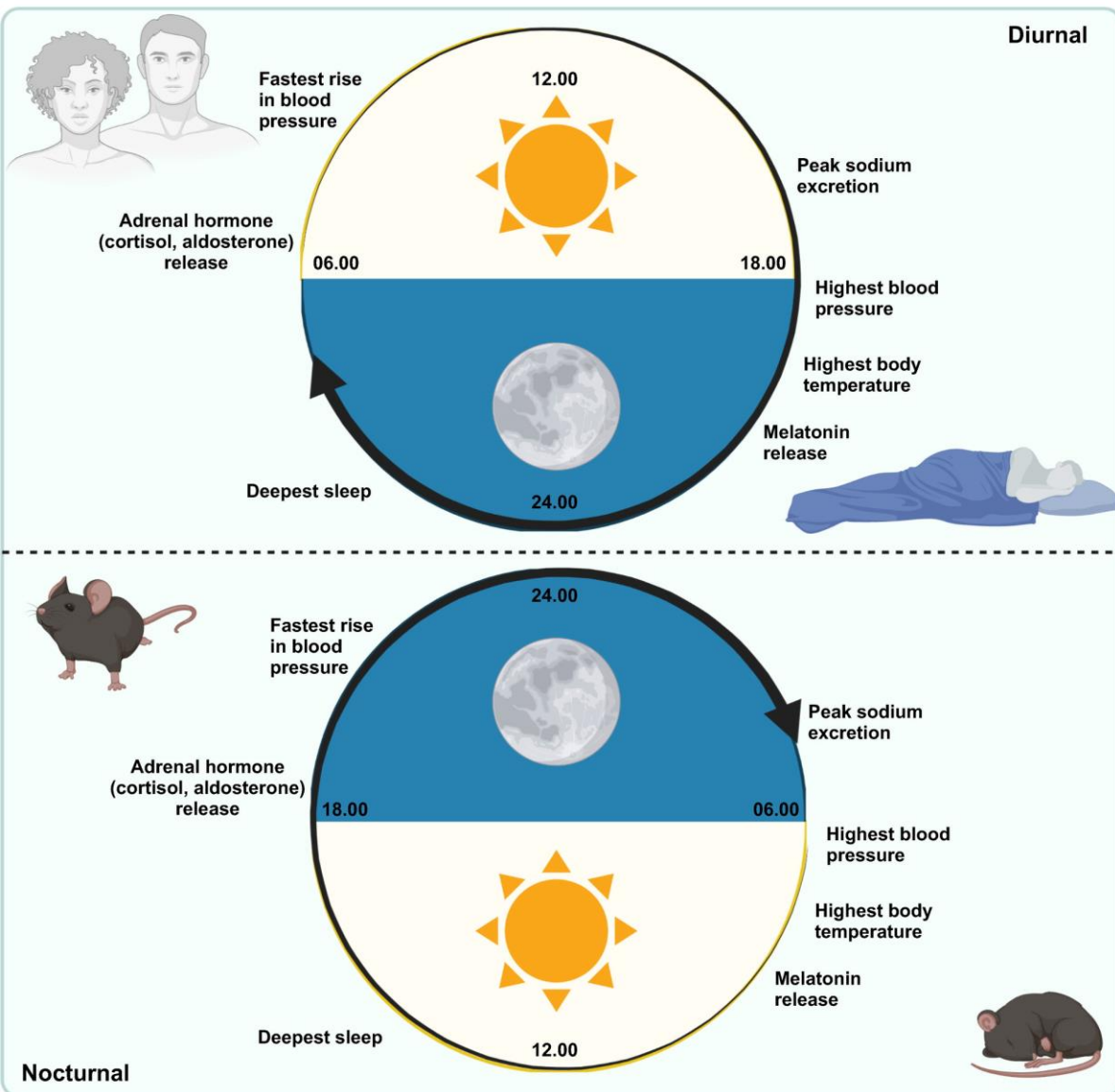
D Distal convoluted tubule



E Collecting duct



Time of Day is a Key Biological Variable



آیا تفاوت‌های جنسیتی و سنی در ساعت کلیه وجود دارد؟

- تا به امروز، تنها تعداد انگشت‌شماری از مطالعات از موش‌های نر و ماده در مطالعات ساعت کلیه استفاده کرده‌اند
- **PER1 و BMAL1 به وضوح اثرات متفاوتی بر فشار خون و مدیریت Na^+ کلیوی در موش‌های نر در مقایسه با موش‌های ماده دارند.**
- **تفاوت‌های جنسیتی در دفع Na^+ کلیوی در موش‌های صحرایی مشاهده شد.**
- **ریتم گلوکوکورتیکوئید تحت تأثیر چرخه جنسی قرار می‌گیرد**
- **این می‌تواند در مورد سایر هورمون‌ها نیز صدق کند و در پیری، به ویژه پس از یائسگی، تغییر کند که می‌تواند بر ساعت تأثیر بگذارد.**

sex-specific differences in kidney function

❖ تفاوت‌های جنسیتی در بیان ناقل‌های دارو

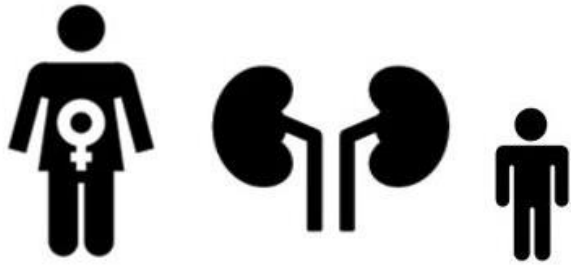
❖ خطر کمتر برای نفروتوکسیسیتی در زنان قبل از یائسگی نسبت به مردان به علت استروژن بالاتر

❖ زنان شیوع بالاتری از بیماری مزمن کلیه دارند، مردان تمایل دارند سریع‌تر به سمت ESKD (بیماری کلیوی مرحله نهایی) پیشرفت کنند.

❖ **علت** | تأثیر استروژن بر متابولیسم اکسید نیتریک، و ایجاد خواص محافظتی بر کلیه

❖ نقش مهم استروژن <<<< در پیشرفت کندتر بیماری مزمن کلیه در زنان <<<< کاهش قابل توجه آن پس از یائسگی

Sex and Gender Differences in CKD



**Women more likely to have CKD
(Stages 3 &4)**



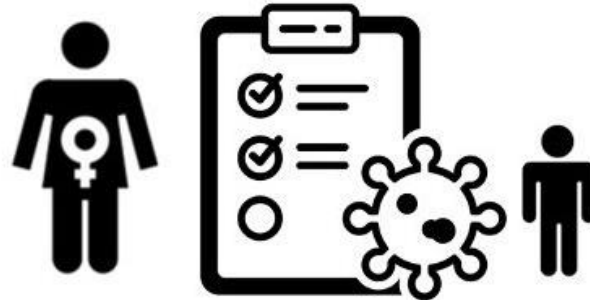
Men more likely to die due to CKD



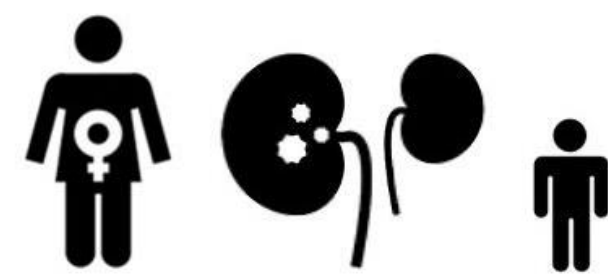
**Women with kidney failure have
greater excess risk of death**



**Women have less awareness for
CKD**

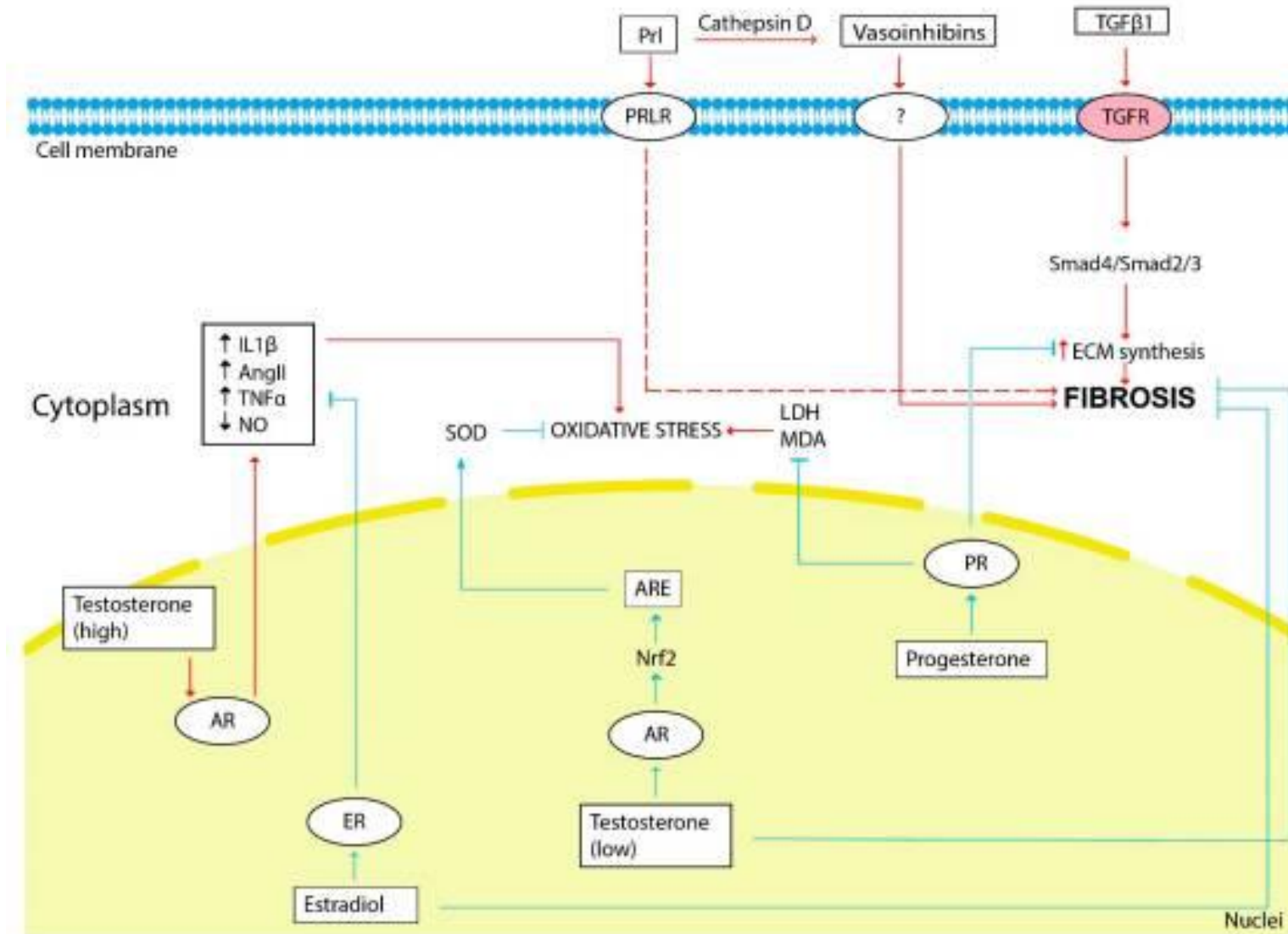


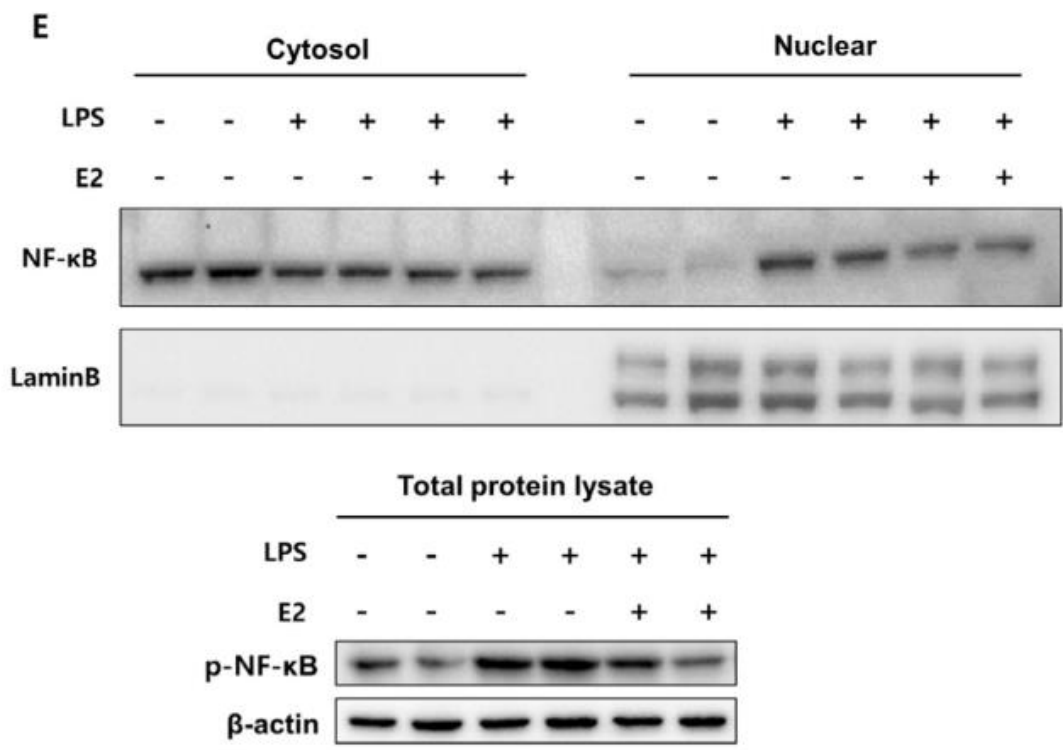
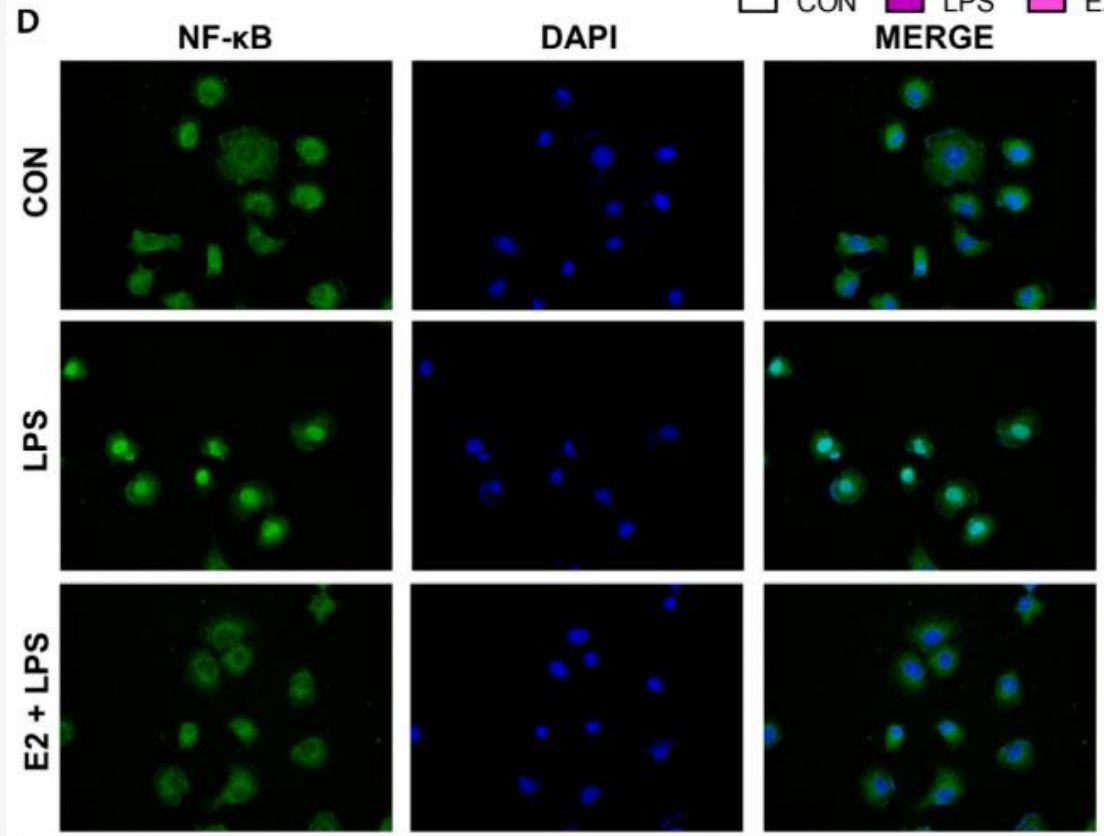
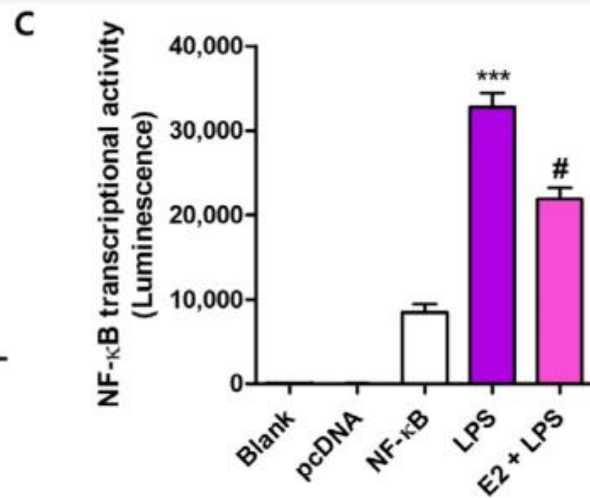
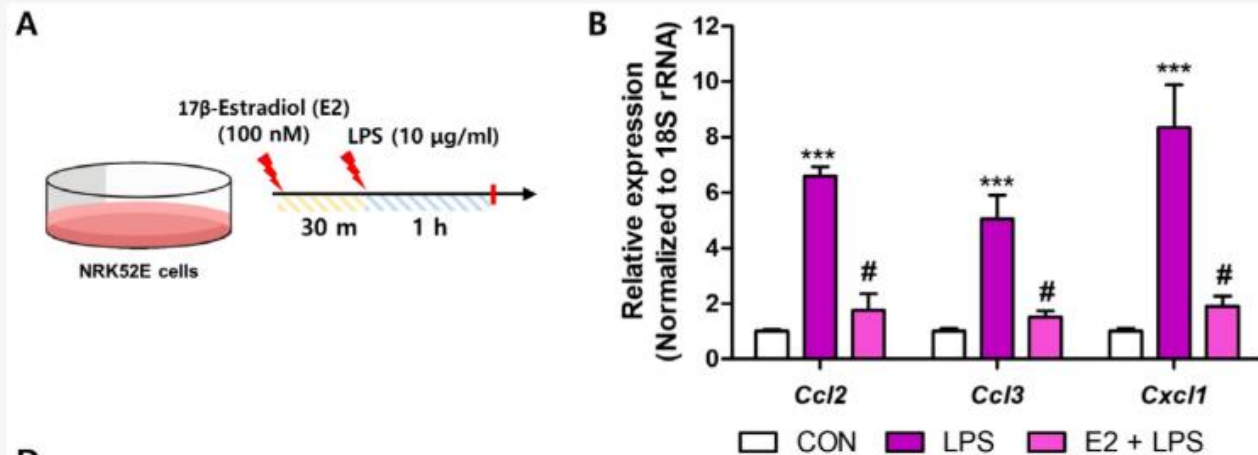
**Females have more autoimmune-
related glomerular diseases**



**Females had greater rise in risk
and prevalence of kidney stones**

Nephroprotective effects of Estradiol





خلاصه اثرات محافظتی استروژن

✓ **کاهش سنتز E2** <<< پس از برداشتن تخمدان (OVX) با تأثیر بر فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین، <<< تسریع پیشرفت بیماری کلیوی

✓ E2 با **کاهش آپوپتوز سلول‌های توبولی** در مدل‌های نفروپاتی حاد <<< با **مهار سیگنالینگ p53**، آسیب کلیوی را بهبود می‌بخشد

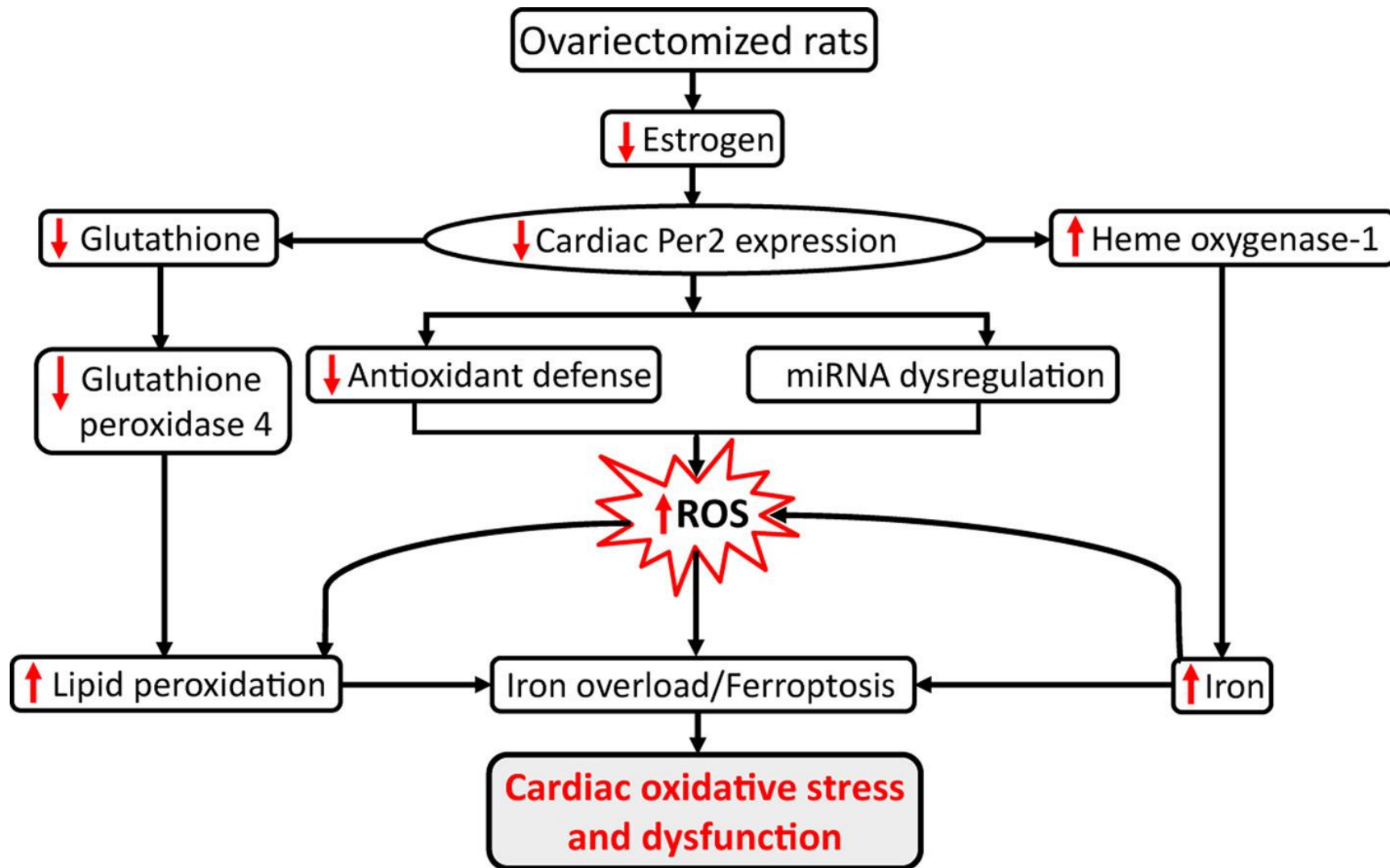
✓ **17 بتا استرادیول** <<< منجر به سرکوب جابجایی هسته‌ای و فعالیت رونویسی NF- κ B و کاهش تولید کموکاین در سلول‌های اپیتلیال

✓ استروژن سطح آنژیوتانسینوژن را **افزایش** می‌دهد، در حالی که بر رنین، ACE، گیرنده AT1 و آلدوسترون تأثیر **منفی** می‌گذارد.

✓ اثرات ضد فیبروتیک — تعدیل مسیرهای TGF- β و کاهش رسوب ماتریکس بینابینی؛

✓ اثرات آنتی‌اکسیدانی و حمایت از بازسازی پس از آسیب ایسکمیک؛

ارتباط ریتم شبانه روزی و استروژن (مکانیسم ها و شواهد)



این یافته‌ها چه کاربرد بالینی و پژوهشی دارند؟

- **زمان‌بندی درمان (Chronotherapy):**

اگر اثبات شود که زمان تجویز داروها نفروتوکسیتی را کاهش می‌دهد، می‌توان زمان‌بندی تجویز داروهای بالقوه نفروتوکسیک را تنظیم کرد تا آسیب حاد کاهش یابد.

- **مداخلات هورمونی هدف‌مند:**

استفاده از آگونیست‌ها یا آنتاگونیست‌های استروژن به عنوان استراتژی محافظتی در شرایط ویژه — البته با در نظر گرفتن ریسک‌های سیستمیک و سرطان‌زایی بالقوه.

- **شخصی‌سازی درمان براساس جنس و ساعت زیستی stratify:**

بیماران براساس جنس، وضعیت هورمونی (مثلاً یائسگی) و الگوی circadian برای کاهش ریسک.

چشم انداز پژوهشی آینده:

۱. شناسایی مسیرهای مولکولی مشترک بین ساعت شبانه‌روزی و استروژن در کلیه

تاکنون مشخص شده است که ژن‌های CLOCK و BMAL1 در تنظیم ترانسپورترهای کلیوی نقش دارند، و استروژن نیز از طریق گیرنده‌های $ER\alpha/ER\beta$ روی همان مسیرها اثر می‌گذارد.

➤ **پژوهش‌های آینده باید بررسی کنند** که آیا بین این دو مسیر تلاقی مستقیم مولکولی وجود دارد — مثلاً، آیا $ER\alpha$ می‌تواند به پروموتور ژن‌های ساعت متصل شود؟ یا آیا BMAL1 می‌تواند بیان گیرنده‌های استروژن را تنظیم کند؟

این مطالعات می‌توانند با روش‌هایی مثل ChIP-seq، RNA-seq و single-cell transcriptomics انجام شوند تا نقشه‌ی دقیق بیان ژنی وابسته به زمان و جنس مشخص شود.

چشم انداز پژوهشی آینده:

۲. مطالعه‌ی زمان وابسته بودن مسمومیت‌های کلیوی (Chronotoxicity)

- یعنی اینکه شدت آسیب کلیوی ناشی از سموم یا داروها به زمان روز بستگی دارد.

در مدل‌های حیوانی، ثابت شده است که تجویز داروهایی مثل cyclosporine یا gentamicin، cisplatin در مدل‌های حیوانی، ثابت شده است که تجویز داروهایی مثل cyclosporine یا gentamicin، cisplatin

در ساعات مختلف شبانه‌روز اثرات متفاوتی دارد.

- پژوهش آینده باید بررسی کند که آیا این تفاوت‌ها در حضور یا غیاب استروژن هم تغییر می‌کنند؟
- مثلاً: آیا موش‌های ماده در فاز استروژن بالا نسبت به مسمومیت ناشی از سیس‌پلاتین مقاوم‌ترند؟

آیا این اثر به ساعت شبانه‌روزی بستگی دارد؟

چشم انداز پژوهشی آینده:

۳. طراحی درمان‌های زمان‌محور (Chronotherapy) در بیماری‌های کلیوی

بر اساس مطالعات تنظیم زمان مصرف داروها (مثل دیورتیک‌ها، RAAS blockers، یا داروهای هورمونی) می‌تواند کارایی و ایمنی آن‌ها را افزایش دهد.

➤ پژوهش‌های آینده باید بررسی کنند:

بهترین زمان تجویز داروهای نفروتوکسیک یا محافظ کلیوی در زنان و مردان چیست؟

آیا تنظیم زمان مصرف دارو در بیماران با اختلالات هورمونی یا یائسگی می‌تواند عوارض کلیوی را کاهش دهد؟

آیا ریتم شبانه‌روزی در بیماران بستری (که چرخه نور و خوابشان مختل است) قابل اصلاح است تا آسیب کلیوی کمتر شود؟

چشم انداز پژوهشی آینده:

هدف نهایی این مطالعات باید تبدیل دانش مولکولی به کاربرد بالینی باشد:

➤ طراحی بیومارکرهای زمان محور مثلاً سطح PER2 یا BMAL1 در ادرار به عنوان شاخص اختلال ساعت کلیه

➤ بررسی اثرات سبک زندگی و خواب بر عملکرد کلیوی در زنان با سطوح مختلف استروژن.

➤ ایجاد مدل های شخصی سازی شده

(Personalized chronotherapy) بر پایه ی جنس، سن، ریتم خواب و وضعیت هورمونی بیمار.

➤ ترکیب داده های ساعت زیستی، متابولومیکس و هورمون پروفایل برای پیش بینی خطر مسمومیت کلیوی قبل از وقوع آن.

REFERENCES

- **Circadian clocks of the kidney: function, mechanism, and regulation**
- **Embracing sex-specific differences in engineered kidney models for enhanced biological understanding of kidney function**
- **Hormonal Regulation of Renal Fibrosis**
- **Gender Differences in Adenine Diet-Induced Kidney Toxicity: The Impact of 17β -Estradiol on Renal Inflammation and Fibrosis**
- **Estrogen replacement restores period 2–mediated inhibition of ferroptosis and mitigates cardiac dysfunction in estrogen-deficient rats**



THANKS