

OCENA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STĘŻENIEM ROZPUSZCZALNEJ FORMY RECEPTORÓW RAGE (sRAGE) W OSOCZU, A EKSPRESJĄ RAGE W TKANCIE MIĘŚNIOWEJ U MYSZY Z CUKRZYCĄ



Agata Płoska^{1,2}, Anna Siekierzycka^{1,2}, Marcin Woźniak^{1,5}, Iwona T. Dobrucka^{3,4}, Lawrence W. Dobrucki^{1,2,3,4,5}, Leszek Kalinowski^{1,2}

1 Zakład Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

2 Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI.PL), Zakład Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

3 Beckman Institute for Advanced Science and Technology, University of Illinois at Urbana Champaign, Urbana, IL, USA

4 Department of Bioengineering, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL, USA

5 Cancer Center at Illinois, University of Illinois at Urbana Champaign, Urbana, IL, USA

www.gumed.edu.pl

WPROWADZENIE

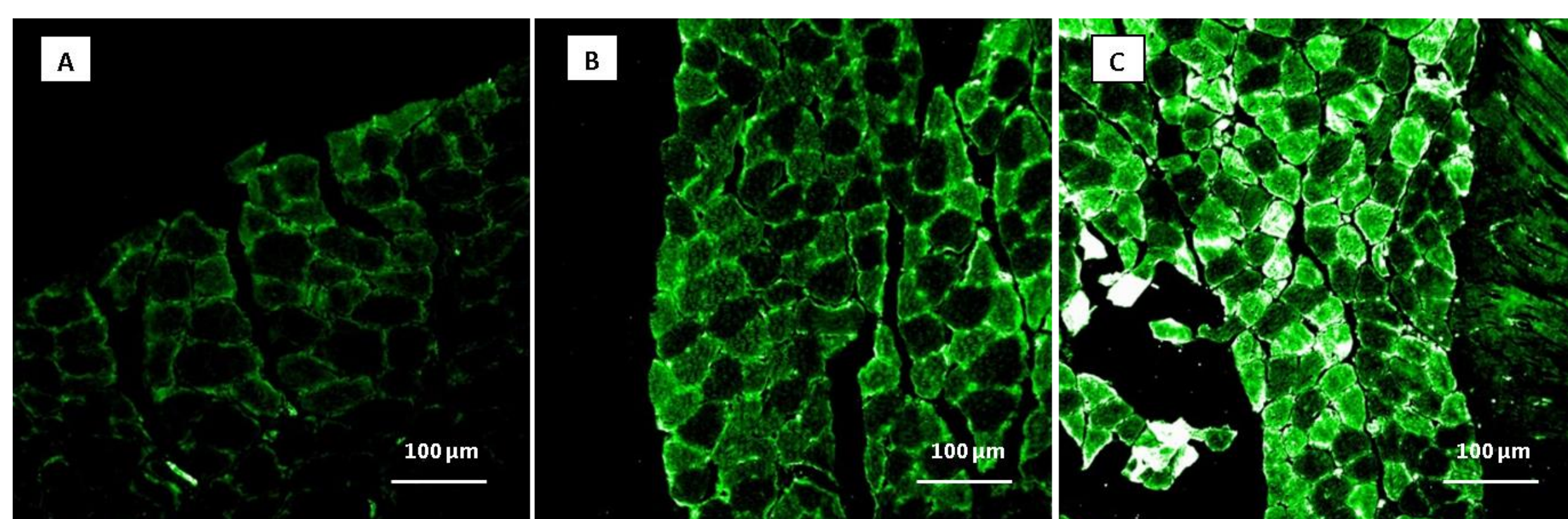
RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) jest wieloligandowym receptorem z nadrodziny immunoglobulin, który pełni istotną rolę w rozwoju licznych chorób takich jak cukrzyca, miażdżyca, nowotwory, choroby neurodegeneracyjne. Aktywacja tego receptora, m.in. przez **AGE (Advanced Glycation Endproducts)** prowadzi do uruchomienia szeregu szlaków komórkowych, efektem czego jest synteza czynników prozapalnych, powstawanie stresu oksydacyjnego oraz aktywacja jądrowego czynnika transkrypcyjnego NK- κ B [1,2]. sRAGE – rozpuszczalna izoforma receptora, pozbawiona domeny sygnałowej, pełni w organizmie funkcję zmiatacza ligandów dla RAGE, hamując aktywację receptora.

CEL BADAŃ

Celem badań była ocena stężenia rozpuszczalnej formy sRAGE w osoczu oraz ocena ekspresji RAGE w mięśni kończyny dolnej myszy oraz określenie zależności pomiędzy powyższymi parametrami.

METODYKA

Do doświadczenia wykorzystano 15 myszy, które podzielono na trzy grupy eksperymentalne: z cukrzycą typu I indukowaną streptozotocyną, z cukrzycą typu II (DbDb) oraz grupę myszy kontrolnych (C57BL6) – bez cukrzycy. Stężenie sRAGE oznaczono testem ELISA. Ekspresję RAGE wyznaczono techniką barwienia immunofluorescencyjnego.

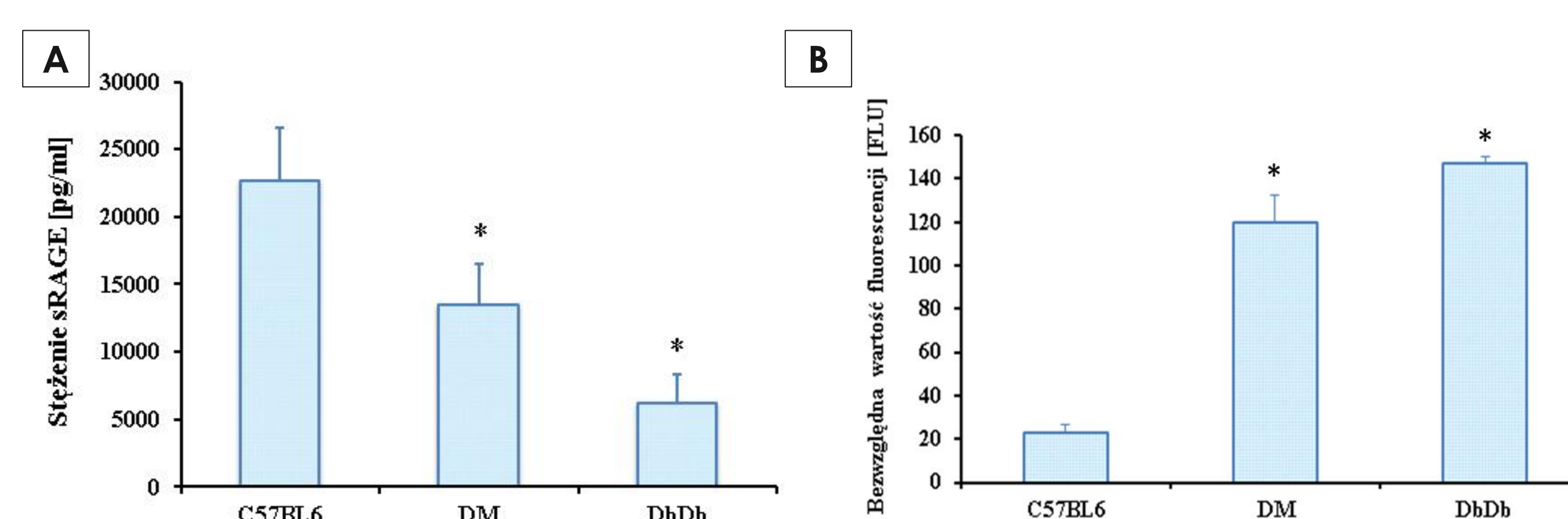


Ryc.1. Przykładowe zdjęcia tkanki mięśniowej kończyny dolnej dla poszczególnych grup myszy: kontrolna (A), cukrzyca t.I (B) i cukrzyca t.II (C). Kolor zielony przedstawia RAGE.

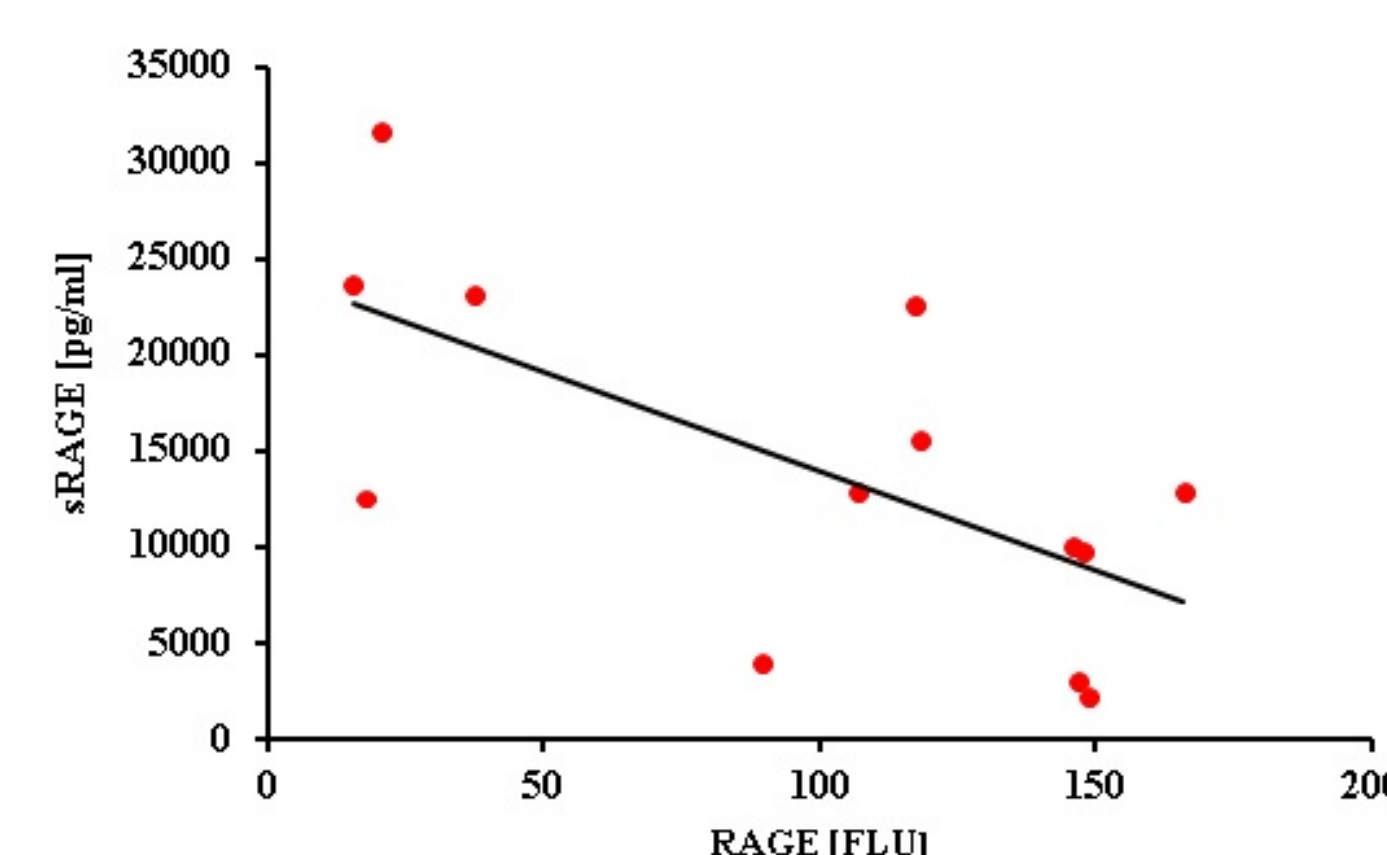
WYNIKI

Uzyskane wyniki wskazują, że w przebiegu cukrzycy spada stężenie sRAGE w surowicy przy obserwowanym wzroście ekspresji RAGE w mięśni kończyny dolnej. Stężenie sRAGE w osoczu było istotnie obniżone u myszy z

cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną. Ekspresja receptora RAGE w mięśni była statystycznie istotnie wyższa u myszy cukrzycowych w porównaniu z myszami kontrolnymi. Wykazano również istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem sRAGE a ekspresją RAGE, oraz wzrost współczynnika [RAGE/sRAGE] o 10 i 36 razy dla myszy z cukrzycą odpowiednio typu I i II w porównaniu do grupy kontrolnej.



Ryc.2. Stężenie sRAGE w surowicy oraz ekspresja RAGE w mięśni kończyny dolnej w grupach myszy: kontrolnych (C57BL6), z indukowaną cukrzycą typu I (DM) oraz z cukrzycą typu II (DbDb); wykres przedstawia wartość średnią wraz z błędem standardowym średniej, (*) $p < 0,05$ względem grupy kontrolnej.



Ryc.3. Zależność pomiędzy ekspresją RAGE a stężeniem sRAGE w grupach badanych. Współczynnik korelacji Pearsona = $-0,65034$, $p < 0,05$.

WNIOSKI

- W przebiegu cukrzycy wzrasta ekspresja RAGE w tkankach, natomiast maleje stężenie sRAGE w surowicy.
- Zastosowanie znaczników do oznaczania RAGE małoinwazyjnymi technikami obrazowania takimi jak PET czy obrazowanie fluorescencyjne, może być wykorzystane do wyznaczania współczynnika [RAGE/sRAGE] w monitorowaniu rozwoju i przebiegu leczenia cukrzycy i jej powikłań oraz innych chorób takich jak miażdżyca, czy choroba tętnic obwodowych.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Bhat S, et al. Advanced Glycation End Products (AGEs) in Diabetic Complications. Mechanisms of Vascular Defects in Diabetes Mellitus. *Advances in Biochemistry in Health and Disease*. 2017;423-49

[2] Lopez-Diez R, et al. Ager Deletion Enhances Ischemic Muscle Inflammation, Angiogenesis, and Blood Flow Recovery in Diabetic Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(8):1536-47

FINANSOWANIE: MNiSW, Projekt „Mobilność Plus” II edycja