

Integrin trafficking, fibronectin architecture, and glomerular injury upon AdipoR1 depletion

Sonja Lindfors^{1,*}, Constanze Schmotz^{1,*}, Dominik Lewandowski², Annika Hau¹, Leena Saikko¹, Eero Lehtonen³, Ville Majaniemi¹, Minna Karhe¹, Jette-Britt Naams¹, Harry Nisen⁴, Jukka Tienari⁵, Moin A. Saleem⁶, Katharina Pfeil⁷, Heiko Bugger⁷, Kirsi H. Pietiläinen^{1,8,9}, Tuomas Mirtti^{3,10}, Krzysztof Palczewski^{2,11,12,13}, Sanna Lehtonen^{1,3}

J Am Soc Nephrol, julkaistu verkossa 28.1.2025

Adiponektiiniresistenssi diabeettisen munuaisvaurion mekanismina

Adiponektiinireseptori 1:n (AdipoR1) määrä on pienentynyt tyypin 2 diabetesta sairastavien munuaisissa, ja tutkimus poistogeenisellä hiirimallilla osoittaa AdipoR1:n puutteen liittyvän munuaisvaurion kehittymiseen. Tulokset viittaavat munaiskudoksen adiponektiiniresistenssin ja diabeettisen munuaisvaurion kausaaliseen yhteyteen.

Adiponektiinireseptoriin sitoutuvan adiponektiinin vaikutuksia pidetään pääasiassa suotuisina. Toisaalta munuaistautipotilaiden seerumin adiponektiinipitoisuuden todetaan usein suurentuneen, mikä korreloi munuaisvaurion vakavuuden kanssa. On kuitenkin epäselvää, onko seerumin adiponektiinipitoisuuden, AdipoR1:n ilmentymisen ja munuaisvaurion välillä syyssuhde.

Munaiskeräessä AdipoR1 ilmentyy pääasiassa podosyyteissä. Podosyyttien in vitro -käsittely lihavien koehenkilöiden seerumilla vähensi AdipoR1:n määrää verrattuna käsitteilyyn normaalipainoisten henkilöiden seerumilla. Tyypin 2 diabetespotilaiden munaiskeräsen AdipoR1:n määrä oli pienentynyt riippumatta siitä, sairastivatko he diabeettista munuaistautia. Pienentynyt AdipoR1:n määrä korreloi suurentuneen painoindeksin ja podosyyttikadon kanssa. Tämä korostaa lihavuuteen liittyvien tekijöiden merkitystä AdipoR1:n määrän säätelyssä.

AdipoR1-poistogeeniset hiiret olivat verrokkihiiriä lihavampia. Poistogeenisillä uroshiirillä todettiin tyypillisiä diabeettisen munuaistaudin muutoksia, kuten lievää albuminuriaa, tyvikal-

von paksuuntumista, podosyyttikatoa, podosyyttien jalkalisäkkeiden leventymistä sekä munaiskeräsen fibroosia. Naarailta muutokset olivat lievempiä tai puuttuivat. Sukupuolieroja voi selittää urosten munaisiin kertynyt ektooppinen rasva.

Viljellyissä podosyyteissä kokeellisesti aiheutettu AdipoR1:n puute häiritsi soluväliainereseptori integrini $\beta 1$:n endosytoosia. Integriinikompleksi $\alpha \beta 1$ on keskeisin podosyyttien tyvikalvoon kiinnittymistä säätelevä reseptori, joka vaikuttaa soluväliaine proteiini fibronektiinin järjestäytymiseen. Kuten AdipoR1-poistogeenisten hiirten munaiskeräsisä, myös AdipoR1-hiljennetyissä podosyyteissä

¹Kliinisen ja molekulaarisen metabolian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ²Gavin Herbert Eye Institute - Center for Translational Vision Research, Department of Ophthalmology, University of California, Irvine, USA; ³Patologian osasto, Helsingin yliopisto; ⁴Vatsakeskus, urologia, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen keskussairaala; ⁵Patologian osasto, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen keskussairaala; ⁶Bristol Renal, Translational Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, UK; ⁷Department of Cardiology, Medical University of Graz, Austria; ⁸Lihavuustutkimusyksikkö, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ⁹Painonhallintatalo, Vatsakeskus, Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen keskussairaala; ¹⁰Systeemisen onkologian tutkimusohjelma (ONCOSYS), lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto; ¹¹Department of Physiology and Biophysics, University of California, Irvine, USA; ¹²Department of Chemistry, University of California, Irvine, USA; ¹³Department of Molecular Biology and Biochemistry, University of California, Irvine, USA
*samanarvoinen osuus

solunulkoisen fibronektiinin määrä lisääntyi ja järjestäytyminen muuttui. AdipoR1:tä ilmentävät podosyytit kiinnittyivät heikommin AdipoR1-hiljennettyjen podosyyttien tuottamaan, koostumukseltaan muuntuneeseen soluväliaineeseen kuin verrokipodosyyttien tuottamaan soluväliaineeseen. Heikentynyt adheesio, yhdistyneenä AdipoR1-hiljennettyjen podosyyttien lisääntyneeseen ohjelmoituneeseen solukuolemaan, selittää AdipoR1-poistogeenisten hiirten podosyyttikatoa.

Tutkimus selittää osaltaan mekanismia, jolla AdipoR1 ja adiponektiinisignaalointi suojaavat munuaista. Munuaiskudoksen AdipoR1:n määrän väheneminen aiheuttaa odotetustikin adiponektiiniresistenssiä, mikä edistää diabeettisen munuaistaudin kehittymistä. Siksi adiponektiinin suotuisat vaikutukset eivät ilmene tyypin 2 diabetesta sairastavien munuaisissa seerumin suurista adiponektiinipitoisuuksista huolimatta. ■