

BIAŁKA ANGIOPOETYNOPODOBNE – ROLA FIZJOLOGICZNA I UDZIAŁ W CUKRZYCY ORAZ JEJ POWIKŁANIACH

ANGIOPOIETIN-LIKE PROTEINS – ITS ROLE IN PHYSIOLOGY, DIABETES MELLITUS AND RELATED DISEASES

Bartosz KOPEĆ, Mateusz SIKORA, Katarzyna ZGUTKA,
Andrzej PAWLIK, Katarzyna PIOTROWSKA

Katedra i Zakład Fizjologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Streszczenie: Białka angiopoetynopodobne (ANGPTL – ang. *Angiopoietin-like proteins*) należą do grupy białek posiadających zwiniętą strukturę (ang. *coiled domain*) oraz domenę podobną do fibrynogenu, podobnie jak angiopoetyny. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano różnorodne działanie tych białek. Są one odpowiedzialne m.in. za gospodarkę lipidową i wydatkowanie energii, angiogenezę, gojenie ran, biorą udział w stanach zapalnych a także w hematopoezie. Badania w populacjach ludzkich wykazały, iż poziomy krążących we krwi białek z rodziny ANGPTL różnią się w poszczególnych populacjach, są zależne m.in. od płci, poziomu odtuszczenia organizmu a także zmieniają się w przebiegu niektórych chorób metabolicznych. Niniejsza praca przybliży najnowsze doniesienia na temat białek angiopoetynopodobnych oraz ich znaczenia w cukrzycy i jej powikłaniach.

Słowa kluczowe: białka angiopoetynopodobne, ANGPTL, cukrzyca, retinopatia, przewlekła choroba nerek

Summary: Angiopoetin-like proteins (ANGPTLs) are group of proteins with N-terminal coiled domain and C-terminal fibrinogen-like domain also seen in angiopoietins. Animal studies show different functions of those proteins. They are responsible for lipid metabolism and energy distribution, angiogenesis, wound healing, they take their role in inflammation and hematopoiesis. Recent studies in human populations show, that plasma levels of ANGPTLs vary according to ethics, gender, adiposity and some pathological conditions. This paper presents current knowledge about ANGPTLs and their role in diabetes mellitus and its related diseases.

Keywords: angiopoietin-like proteins, ANGPTL, diabetes, retinopathy, chronic disease cases

WSTĘP

Białka angiopoetynopodobne (ang. *Angiopoietin-like proteins*, ANGPTL) należą do grupy białek posiadających zwiniętą strukturę (ang. *coiled domain*) oraz domenę podobną do fibrynogenu, podobnie jak angiopoetyny [20]. Do tej pory w rodzinie tej opisano 8 białek różniących się funkcją i miejscem powstawania [19]. Na podstawie badań przeprowadzonych w modelach zwierzęcych oraz w populacjach ludzkich wykazano, iż białka z rodziny ANGPTL są odpowiedzialne za angiogenezę, regulację metabolizmu lipidów poprzez wpływ na lipazę lipoproteinową (ang. *lipoprotein lipase*, LPL), oraz biorą udział w powstawaniu stanów zapalnych, a także zwiększają przeżywalność i ekspansywność komórek hematopoetycznych szpiku (tab. 1).

TABELA 1. Białka angiopoetynopodobne i ich funkcje
TABLE 1. Angiopoietin-like proteins and their functions

ANGPTL	Miejsce produkcji	Rola biologiczna	Referencja
ANGPTL1	Tkanka łączna	Rozwój tkanki łącznej i chrząstek, antyangiogenne, stymuluje przeżywalność komórek macierzystych szpiku	3, 11, 28, 29
ANGPTL2	Tkanka tłuszczowa, serce, naczynia	Rozwój insulinooporności, różnicowanie adipocytów, proangiogenne, zwiększa przeżywalność komórek macierzystych szpiku kostnego (HSC)	3, 12, 41
ANGPTL3	Wątroba, nerki	Inhibitor LPL, regulacja poziomu TG, HDL, LDL, VLDL, insuliny i glukozy, regulacja procesów angiogenezy	1, 6, 8, 18, 27, 30, 35, 43, 51, 55
ANGPTL4	Wątroba, jelito cienkie, tkanka tłuszczowa, serce, podwzgórze	Inhibitor LPL, regulacja poziomu TG, angiogenezy, stanów zapalnych, wytwarzany w podwzgórzcu reguluje pobieranie pożywienia	1, 5, 7, 15, 24, 27, 35, 47
ANGPTL5	Serce	Regulacja angiogenezy, wzmacnia potencjał proliferacyjny HSC	23, 53, 54,
ANGPTL6	Wątroba	Proliferacja, regeneracja i przebudowa nabłonków, gospodarka energetyczna	3, 37, 38, 39
ANGPTL7	Oko (kąć przesączenia)	Hamuje rozwój naczyń w rogówce, wzmacnia ekspansję i zasiedlanie szpiku przez HSC	3, 10, 32, 44, 48, 49,
ANGPTL8	Wątroba	Inhibitor LPL działa wspólnie z ANGPTL3	1, 17, 18,

BIAŁKA ANGIOPOETYNOPODOBNE **I ICH ROLA FIZJOLOGICZNA**

Dwa pierwsze białka z tej rodziny: ANGPTL1 i ANGPTL2 uważane są za białka biorące udział w angiogenezie. W testach *in vitro* ANGPTL1, zwane na początku angioarestyną (ang. *angioarrestin*), hamowało proliferację komórek śródbłonna, migrację tych komórek oraz ich przyleganie do fibronektyny, co wiązano z hamowaniem powstawania nowych naczyń krwionośnych [11]. Obecność tego białka stwierdzono w wielu tkankach, zaobserwowano także zmniejszenie ekspresji w odpowiadających im nowotworach [11]. Antyangiogenne działanie ANGPTL1 potwierdzono także w liniach komórek nowotworowych raka płuca i piersi [28]. W tkankach objętych nowotworem niska ekspresja ANGPTL1 była charakterystyczna dla guzów mniej inwazyjnych [28]. W badaniu na liniach komórkowych, obniżenie poziomu ekspresji ANGPTL1 zwiększało potencjał inwazyjny, a tym samym „agresywność” guza, natomiast zwiększenie ekspresji tego białka w liniach guzów bardzo inwazyjnych powodowało znaczący spadek potencjału migracyjnego komórek w testach *in vitro* [28]. Brak stymulacji produkcji naczyń w badaniu nad ekspresją ANGPTL1 opisywali także inni autorzy [11]. Badania nad komórkami macierzystymi szpiku kostnego potwierdziły, iż ANGPTL1 podobnie jak inne białka tej rodziny stymulują przeżywalność i poprawiają ekspansję komórek hematopoetycznych [3].

Ekspresję ANGPTL2 stwierdzono głównie w tkance tłuszczowej, a jej poziom podlegał rytmowi dobowemu z pikiem stężenia w okresie aktywności [25]. W tkance tłuszczowej ANGPTL2 reguluje różnicowanie adipocytów, zwiększa wrażliwość na insulinę. Źródłem tego białka w tkance tłuszczowej są makrofagi, a jego ekspresję wykazano także w podocytach nerek pacjentów z nefropatią cukrzycową [42, 45]. Podawanie ANGPTL2 myszom zwiększyło ilość makrofagów i produkcję cytokin prozapalnych w tkance tłuszczowej [43]. Autorzy zaobserwowali także wzrost akumulacji lipidów oraz zwiększenie produkcji kwasów tłuszczowych w wątrobie zwierząt badanych [41]. Opisywano również korzystny wpływ ANGPTL2 na angiogenezę [20] i przeżywalność komórek macierzystych [3].

Miejscem powstawania ANGPTL3 jest wątroba. Białko ANGPTL3 w kompleksie z ANGPTL8 regulują poziom trójglicerydów (TG), cholesterolu HDL, LDL, VLDL, insuliny i glukozy [1, 17, 18, 27, 30, 43]. Wzrost poziomu TG wywołany obecnością ANGPTL3 i 8 związany jest z ich hamującym wpływem na lipazę lipoproteinową (LPL). Enzym ten odpowiedzialny jest za wychwytywanie TG z krwiobiegu [18]. W badaniach na mutantach myszy z wyciszonym genem ANGPTL3 (-/-) opisano obniżony poziom TG i cholesterolu [27]. Natomiast wywołanie nadekspresji ANGPTL8 u myszy ANGPTL3 (-/-) nie wywoływało zwiększenia poziomu TG [18]. Wskazuje to, iż ANGPTL8 działa tylko wtedy,

gdy występuje jednoczesna ekspresja ANGPTL3 [18]. Camenisch i współpracownicy wykazali, iż ANGPTL3 podawany razem z VEGF do oka szczura, powoduje powstawanie nowych naczyń [6]. Wykazali oni dodatkowo, że za właściwości tworzenia naczyń odpowiada domena podobna do fibrynogenu [6].

Działanie podobne do ANGPTL3 wykazuje ANGPTL4 produkowane głównie w tkance tłuszczowej [27]. U mutantów myszy z nadekspresją ludzkiego ANGPTL4 wykazano wzrost TG i VLDL, natomiast u myszy bez genu ANGPTL 4 (-/-) wykazano spadek poziomu TG ale, co ciekawe, tylko u samców, nie samic [27]. ANGPTL4 odpowiedzialne jest także za rozwój nowotworów, angiogenezę, trwałość naczyń, homeostazę glikemii, metabolizm lipidów, różnicowanie komórek, gojenie ran, rozwój zapalenia i regulację potencjału oksydo-redukcyjny [16]. Wykazano również wydzielanie ANGPTL4 w komórkach glejowych w podwzgórzu [47]. Podwzgórzowe wydzielanie ANGPTL4 jest modulowane przez mediatory regulujące apetyt i prowadzi do jego obniżenia poprzez hamowanie aktywności podwzgórzowej kinazy aktywowanej przez AMP (ang. *adenosine monophosphate*) [24].

Ekspresja ludzkiego ANGPTL5 jest ograniczona wyłącznie do serca [53], natomiast analogi tego białka u zwierząt doświadczalnych nie są znane. Badania wskazują, iż dodanie ANGPTL5 do hodowli *in vitro* komórek hematopoetycznych wzmacnia ich potencjał proliferacyjny i poprawia zasiedlanie szpiku przez te komórki [23, 54].

Występowanie ANGPTL6 u ludzi jest ograniczone niemal wyłącznie do wątroby, podczas gdy u zwierząt stwierdzono jego obecność zarówno w wątrobie jak i mózgu [20]. U osób zdrowych poziom ANGPTL6 w surowicy jest wyższy u kobiet niż mężczyzn i wyższy u osób z syndromem metabolicznym niż u zdrowych [36], niższy u osób dializowanych niż zdrowych [13]. Myszy bez ekspresji ANGPTL6 są otyłe, obserwuje się u nich nagromadzenie tłuszczu w mięśniach szkieletowych i wątrobie, a także oporność na insulinę i zmniejszone wydatkowanie energii [38]. W przypadku zwierząt z nadekspresją tego białka wykazano utratę masy ciała wzrost wrażliwości na insulinę nawet przy zastosowaniu wobec nich diety bogato tłuszczowej [38]. Białko to wpływa na gojenie ran poprzez poprawę unaczynienia i proliferację komórek naskórka [37].

Ostatnim opisanym do tej pory białkiem w rodzinie ANGPTLs jest ANGPTL7. Pierwszy raz wykazano jego obecność w rogówce oka gdzie wiązano jego funkcję z brakiem naczyń krwionośnych w tym obszarze [39]. Dodatkowo opisano także zmienioną strukturę i unaczynienie guzów, które wykazują nadekspresję ANGPTL7 [44]. Wykazano także związek między ekspresją ANGPTL7 a produkcją składników macierzy pozakomórkowej, w szczególności kolagenu typu I, co ma znaczenie w utrzymaniu prawidłowej struktury rogówki oka oraz w przesączaniu płynu w tkance beleczkowej siatki oka (ang. *trabecular meshwork tissue*) [44, 10]. W testach tworzenia naczyń *in vitro* zablokowanie ekspresji ANGPTL7 prowadziło do zwiększenia ilości nowopowstających naczyń [44]. Antyangio-

genny wpływ tego białka wykazano także w testach metastazy komórek wątroby, gdzie dodatek ANGPTL7 znamienne redukował zarówno przemiany hepatocytów, jak i formowanie naczyń w ogniskach nowotworzenia [32]. W badaniach nad ekspansją i zasiedlaniem szpiku kostnego przez komórki hematopoetyczne wykazano, iż dodatek ANGPTL7 znacznie poprawia zdolności komórek do przetrwania i ekspansji w niszach szpikowych [3, 48, 49]. Ostatnio opisano także obecność tego białka w tkance tłuszczowej podskórnej oraz wykazano, iż zwiększony poziom ANGPTL7 w surowicy i w tkance podskórnej związane jest z otyłością [2].

ANGPTLS W CHOROBACH METABOLICZNYCH

W związku z funkcją ANGPTL 3, 4 i 8 w regulacji metabolizmu lipidów, podjęto wiele prób określenia korelacji między stężeniami tych białek a parametrami antropometrycznymi, biochemicznymi i markerami diagnostycznymi chorób metabolicznych, w szczególności cukrzycy typu II i jej powikłań. Ponadto, pośredni wpływ w rozwoju cukrzycy i jej powikłań może mieć również ANGPTL7, którego ilość we krwi i w tkance tłuszczowej jest zwiększone u otyłych, a zmniejszane u osób wykonujących ćwiczenia fizyczne [2].

W badaniach populacji ludzi zdrowych wykazano, iż poziomy ANGPTL2,3,4,8 w surowicy krwi mogą się znacząco różnić w zależności od płci, wieku, a także grupy etnicznej biorącej udział w badaniu (tab. 2). W jednym z największych badań populacyjnych *Hisayama Study* wykazano, iż podwyższony poziom ANGPTL2 w populacji ludzi zdrowych może stanowić czynnik ryzyka zachorowania na cukrzycę typu II, przewlekłe zapalenie nerek i choroby serca [12, 19, 45].

TABELA 2. Poziomy ANGPTLs w surowicy pacjentów w badaniach populacyjnych
TABLE 2. ANGPTLs levels in the serum of patients in the study population

Rodzaj ANGPTL	Poziom ANGPTL	Płeć	Kraj pochodzenia	Zdrowy/chory	Referencja
ANGPTL2	6.8 ng/ml	12 ♀, 34 ♂	Turcja	NAFLD (w badaniu usg stłuszczenie wątroby, podwyższone stężenie ALT)	14
	7.2 ng/ml	31 ♀, 31 ♂	Turcja	NAFLD (w badaniu usg stłuszczenie wątroby, ALT w normie)	14
ANGPTL3	347.88 ng/ml	125 ♂	Finlandia	Zdrowy	40

Rodzaj ANGPTL	Poziom ANGPTL	Płeć	Kraj pochodzenia	Zdrowy/chory	Referencja
	388.60 ng/ml	125 ♀			40
ANGPTL3	428.3 ng/ml	149 ♂	Chiny	Bez cukrzycy	55
	467.2 ng/ml	150 ♂		Cukrzyca typu II	55
	498.5 ng/ml	149 ♀		Bez cukrzycy	55
	558.6 ng/ml	150 ♀		Cukrzyca typu II	55
ANGPTL3	62,39ng/ml	144 ♀ i ♂	Kuwejt	zdrowi	1
	69,17ng/ml	91 ♀ i ♂	Kuwejt	Cukrzyca typu II	1
ANGPTL4	7.40 ng/ml	36 ♂, 28 ♀	Indie	Zdrowy	15
	9.42 ng/ml	49 ♂, 8 ♀		STEMI	15
	10.45 ng/ml	42 ♂, 21 ♀		NSTEMI/UA	15
	10.27 ng/ml	31 ♂, 11 ♀		CSA	15
ANGPTL4	8.97 ng/ml	6 ♂, 8 ♀	Chiny	Otwór plamki żółtej	34
	11.61 ng/ml	10 ♂, 10 ♀		Retinopatia nie-cukrzycowa	34
	13.48 ng/ml	10 ♂, 10 ♀		Cukrzycowa retinopatia nieproliferacyjna	34
	17.57 ng/ml	15 ♂, 20 ♀		Cukrzycowa retinopatia proliferacyjna	34
ANGPTL4	20.70 ng/ml	125 ♂	Finlandia	Zdrowi	40
	16.33 ng/ml	125 ♀			40
ANGPTL4	144.47ng/ml	144 ♀ i ♂	Kuwejt	Zdrowi	1
	203.78ng/ml	91 ♀ i ♂	Kuwejt	Cukrzyca typu II	1
ANGPTL4	345.04ng/ml 243ng/ml	18 ♂ i 24 ♀ 22 ♂ i 24 ♀	Hong-Kong (Chiny)	Zdrowi Cukrzyca typu II	50
ANGPTL6	967.6 pg/ml	12 ♀, 34 ♂	Turcja	NAFLD (w badaniu usg stłuszczenie wątroby, podwyższone stężenie ALT)	14
ANGPTL6	721.1 pg/ml	31 ♀, 31 ♂	Turcja	NAFLD (w badaniu usg stłuszczenie wątroby, ALT w normie)	14

Rodzaj ANGPTL	Poziom ANGPTL	Płeć	Kraj pochodzenia	Zdrowy/chory	Referenca
ANGPTL7	1249.05pg/ml	♀ i ♂	Kuwejt	Otyłość, bez ćwiczeń fizycznych	2
	930.34pg/ml	♀ i ♂		Bez otyłości, bez ćwiczeń fizycznych	2
	740.98pg/ml	♀ i ♂		Otyłość, po 3 miesiącach ćwiczeń fizycznych	2
	816.83pg/ml	♀ i ♂		Bez otyłości, po 3 miesiącach ćwiczeń fizycznych	2
ANGPTL8	1.02 ng/ml	6 ♂, 6 ♀	Chiny	Otwór plamki żółtej	33
	1.12 ng/ml	14 ♂, 12 ♀	Chiny	Retinopatia nie-cukrzycowa	33
	1.17 ng/ml	12 ♂, 10 ♀	Chiny	Cukrzycowa retinopatia nieproliferacyjna	33
	1.60 ng/ml	13 ♂, 15 ♀	Chiny	Cukrzycowa retinopatia proliferacyjna	33
ANGPTL8	936,78pg/ml	144 ♀ i ♂	Kuwejt	Zdrowi	1
ANGPTL8	2520,14pg/ml	91 ♀ i ♂	Kuwejt	Cukrzyca typu II	1
ANGPTL8	742pg/ml 765pg/ml 1129pg/ml	6 ♀ i ♂ 7♂ i 11♀ 8♂ i 10♀	Chiny	Bez NAFLD Łagodna postać NAFLD Zaawansowana postać NAFLD	21

W badaniach przeprowadzonych w grupach chorych z cukrzycą typu II, wykazano istotne statystycznie korelacje między poziomem białek ANGPTL a parametrami takimi jak BMI, wskaźnikiem talia – biodra (WHR – ang. *Waist-hip ratio* – mówiącym o poziomie otyłości brzusznej), HDL, Apo-I Apo-B (frakcje HDL), glikozylowaną hemoglobina (HbA_{1c}). Korelacje dla poszczególnych parametrów przedstawia tabela 3.

Mimo, iż wykazano pozytywną korelację między ANGPTL3 i 4 a BMI, nie wszystkie interwencje mające na celu obniżenie masy ciała spowodowały obniżenie poziomu ANGPTL3 i 4. Obniżenie BMI po zastosowaniu diety bardzo nisko kalorycznej (ok. 600kcal) powodowało obniżenie poziomu ANGPTL3 w surowicy, ale nie ANGPTL4 [8]. Operacja bariatryczna nie wpłynęła na zmianę ANGPTL3

ale obniżyła ANGPTL4. Natomiast u osób z anoreksją, odnotowano niższy poziom ANGPTL4 i podwyższony poziom ANGPTL3 ale dożywianie w długiej perspektywie (1 rok) nie doprowadziło do zmian w stężeniu ANGPTL3 i 4 [8]. W badaniu tym pokazano dodatkowo negatywną korelację między ANGPTL3 i ANGPTL4 [8].

TABELA 3. Korelacje ANGPTLs z czynnikami antropometrycznymi i biochemicznymi
TABLE 3. Correlations of ANGPTLs with anthropometric and biochemical factors

Rodzaj ANGPTL	Pozytywna korelacja	Negatywna korelacja	Grupa pacjentów (zdrowi/chorzy)	Referencja
ANGPTL3	HDL -cholesterol	TG	Zdrowi	40
ANGPTL3	HDL-c, apoA-I, sfingozyno-1-fosforan		Cukrzyca typu II	55
ANGPTL3	Cholesterol całkowity, HDL-c, apoA-I	Surowicy amyloid A	Bez cukrzycy	55
ANGPTL4		GRACE score	Ostry zespół wieńcowy	15
ANGPTL4	Kreatynina BMI		Stabilna dławica piersiowa	15
ANGPTL4	VEGF, BMI, HbA1c, TG,	HDL-c, LDL-c, cholesterol całkowity	Cukrzycowa retinopatia proliferacyjna	34
ANGPTL4	Wolne kwasy tłuszczowe, WHR		Zdrowi	40
ANGPTL4		Poziom glukozy we krwi, HOMA-IR	Cukrzyca typu II	50
ANGPTL6	Glukoza na czczo, ALT, ALP, GGTP, insulina na czczo, wskaźnik oporności na insulinę HOMA-IR		NAFLD	14
ANGPTL7	TG		Otyłość	2
ANGPTL8	VEGF, BMI, HbA1c, TG, LDL-c	HDL-c	Cukrzycowa retinopatia proliferacyjna	33
ANGPTL8	Zawartość lipidów w hepatocytach wątroby		NAFLD	21

UDZIAŁ BIAŁEK ANGIOPOETYNOPODOBNYCH W RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

Retinopatia cukrzycowa jest głównym powikłaniem mikronaczyniowym prowadzącym do utraty wzroku u pacjentów chorujących na cukrzycę [4]. W patogenie retinopatii cukrzycowej znaczącą rolę odgrywa proces neowaskularyzacji indukowany hipoksją, prowadzący do uszkodzenia siatkówki i obrzęku plamki żółtej, który to może pojawić się w każdym stopniu klasyfikacji retinopatii cukrzycowej [26]. Udział w retinopatii mogą mieć także astrocyty, które otaczają nerw wzrokowy. W hiperglikemii zwiększa się stężenie ANGPT2, które może przyczyniać się do apoptozy astrocytów i niedożywienia włókien nerwu wzrokowego, co upośledza ich funkcję.

W badaniach pacjentów z retinopatią cukrzycową wykazano wzrost stężenia ANGPTL4, ANGPTL8 oraz VEGF we krwi i cieple szklistym w porównaniu z pacjentami z retinopatią innego pochodzenia lub uszkodzeniem ciała szklistego [5, 34].

UDZIAŁ BIAŁEK ANGIOPOETYNOPODOBNYCH W NEFROPATII CUKRZYCOWEJ

Nefropatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną CKD (ang. *Chronic Kidney Disease*) i odpowiada za 30-50% spośród wskazań do leczenia nerkozastępczego na świecie [46]. W zachowaniu prawidłowej struktury i funkcji kłębuszka nerkowego główną rolę odgrywają komórki mezangium poprzez wpływ na kurczliwość naczyń kłębuszka, a co za tym idzie na filtrację kłębuszkową [22]. Obecność ANGPTL 2 wykazano także w podocytach kłębuszków nerkowych chorych z CDK, co wiązało się ze zmianami w naczyniach i stanami zapalnymi śródbłonna w obrębie kłębuszka [42]. W badaniu Hisayama Study zauważono natomiast, iż podwyższony poziom ANGPTL2 u osób zdrowych koreluje pozytywnie z albuminurią, którą można uznać za jeden z pierwszych objawów uszkodzenia śródbłonna kłębuszków nerkowych [45].

Markerem chorób nerek może stać się także ANGPTL4, wykazano bowiem jego korelację z poziomem kreatyniny [15]. U chorych z proteinurią podniesiony poziom ANGPTL4 we krwi powodował zahamowanie LPL i hipertriglicerydemię [9]. Poziom tego białka jest podniesiony także po uszkodzeniu podocytów, a po ich regeneracji ekspresja ANGPTL4 w nerce obniża się, co wskazuje, iż białko to może stać się markerem wczesnego uszkodzenia kłębuszków nerkowych [31]. W badaniu przeprowadzonym na szczurach badano wpływ benazeprylu na proteinurię i ekspresję *Angptl4*. Zaobserwowano, że benazepryl powoduje zmniejszenie nasilenia proteinurii poprzez zmniejszenie ekspresji *Angptl4* [52].

PODSUMOWANIE

Białka z rodziny ANGPTLs mimo, iż produkowane są w różnych tkankach m.in. w wątrobie, tkance tłuszczowej, mózgu i wielu innych, obecne są również we krwi. Wykazano korelacje wielu z nich z parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi, stosowanymi w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu schorzeń metabolicznych, w tym cukrzycy i jej powikłań. Badanie stężenia we krwi białek z rodziny ANGPTLs może mieć w przyszłości duże znaczenie diagnostyczne w leczeniu i profilaktyce schorzeń metabolicznych m.in. w cukrzycy i chorobach współistniejących lub wynikających z cukrzycy.

PODZIĘKOWANIA

Pracę sfinansowano z tematu statutowego Katedry i Zakładu Fizjologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego.

LITERATURA

- [1] ABU-FARHA M, AL-KHAIRI I, CHERIAN P, CHANDY B, SRIRAMAN D, ALHUBAIL A, AL-REFAEI F, ALTERKI A, ABUBAKER J. Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D. *Lipids Health Dis* 2016; **15**: 181.
- [2] ABU-FARHA M, CHERIAN P, AL-KHAIRI I, MADHU D, TISS A, WARSAM S, ALHUBAIL A, SRIRAMAN D, AL-REFAEI F, ABUBAKER J. Plasma and adipose tissue level of angiopoietin-like 7 (ANGPTL7) are increased in obesity and reduced after physical exercise. *PLoS One* 2017; **12**: e0173024.
- [3] AKHTER S, RAHMAN MM, LEE HS, KIM HJ, HONG STT. Dynamic roles of angiopoietin-like proteins 1, 2, 3, 4, 6 and 7 in the survival and enhancement of ex vivo expansion of bone-marrow hematopoietic stem cells. *Protein Cell* 2013; **4**: 220-230.
- [4] ANTONETTI DA, KLEIN R, GARDNER TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1227-1239.
- [5] BABAPOOR-FARROKHRAN S, JEE K, PUCHNER B, HASSAN SJ, XIN X, RODRIGUES M, KASHIWABUCHI F, MA T, HU K, DESHPANDE M, DAOUD Y, SOLOMON S, WENICK A, LUTTY GA, SEMENZA GL, MANTANER S, SODHI A. Angiopoietin-Like 4 is a potent angiogenic factor and novel therapeutic target for patients with proliferative diabetic retinopathy. *PNAS* 2015; **E3030-E3039**.
- [6] CAMENISCH G, PISABARRO MT, SHERMAN D, KOWALSKI J, NAGEL M, HASS P, XIE MH, GURNEY A, BODARY S, LIANG XH, CLARK K, BERESINI M, FERRARA N, GERBER HP. ANGPTL3 stimulates endothelial cell adhesion and migration via integrin $\alpha_v\beta_3$ and induces blood vessel formation in vivo. *J Biol Chem* 2002; **277**: 17281-17290.
- [7] CHONG HC, CHAN JS, GOH CQ, GOUNKO NV, LUO B, WANG X, FOO S, WONG MT, CHOONG C, KERSTEN S, TAN NS. Angiopoietin-like 4 stimulates STAT3-mediated iNOS expression and enhances angiogenesis to accelerate wound healing in diabetic mice. *Mol Ther* 2014; **22**: 1593-1604.

- [8] CINKAJZLOVÁ A, MRÁZ M, LACINOVÁ Z, KLOUČKOVÁ J, KAVÁLKOVÁ P, KRATOCH-VÍLOVÁ H, TRACHTA P, KRÍŽOVÁ J, HALUZÍKOVÁ D, ŠKRHA J, PAPEŽOVÁ H, HALUZÍK M. Angiotensin-like protein 3 and 4 in obesity, type 2 diabetes mellitus, and malnutrition: the effect of weight reduction and realimentation. *Nutr Diabetes* 2018; **8**: 21.
- [9] CLEMENT LC, MACÉ C, AVILA-CASADO C, JOLES JA, KERSTEN S, CHUGH SS. Circulating angiotensin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat Med* 2014; **20**: 37-46.
- [10] COMES N, BUIE LK, BORRÁS T. Evidence for a role of angiotensin-like 7 (ANGPTL7) in extracellular matrix formation of the human trabecular meshwork: implications for glaucoma. *Genes Cells* 2011; **16**: 243-259.
- [11] DHANABAL M, LAROCHELLE WJ, JEFFERS M, HERRMANN J, RASTELLI L, MCDONALD WF, CHILLAKURU RA, YANG M, BOLDOG FL, PADIGARU M, MCQUEENEY KD, WU F, MINSKOFF SA, SHIMKETS RA, LICHENSTEIN HS. Angioarrestin: an antiangiogenic protein with tumor-inhibiting properties. *Cancer Res* 2002; **62**: 3834-3841.
- [12] DOI Y, NINOMIYA T, HIRAKAWA Y, TAKAHASHI O, MUKAI N, HATA J, IWASE M, KITAZONO T, OIKE Y, KIYOHARA Y. Angiotensin-like protein 2 and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Care* 2013; **36**: 98-100.
- [13] EBERT T, BACHMANN A, LÖSSNER U, KRATZSCH J, BLÜHER M, STUMVOLL M, FASSHAUER M. Serum levels of angiotensin-related growth factor in diabetes mellitus and chronic hemodialysis. *Metabolism* 2009; **58**: 547-551.
- [14] ERKAN G, MURATOGLU S, ERCIN U, BILGIHAN A. Angiotensin-like protein 2 and angiotensin-like protein 6 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Arch Med Sci* 2018; **14**: 781-787.
- [15] GOENKA L, GEORGE M, SINGH V, JENA A, SESHADRI D, KARUNAKARAN V, ELUMALAI DV, RANI J, KALIAPPAN I. Do ANGPTL-4 and galectin-3 reflect the severity of coronary artery disease? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017; **11**: 261-270.
- [16] GROOTAERT C, VAN DE WIELE T, VERSTRAETE W, BRACKE M, VANHOECKE B. Angiotensin-like protein 4: health effects, modulating agents and structure-function relationships. *Expert Rev Proteomics* 2012; **9**: 181-199.
- [17] GUSAROVA V, BANFI S, ALEXA-BRAUN CA, SHIHANIAN LM, MINTAH IJ, LEE JS, XIN Y, SU Q, KAMAT V, COHEN JC, HOBBS HH, ZAMBROWICZ B, YANCOPOULOS GD, MURPHY AJ, GROMADA J. ANGPTL8 Blockade With a Monoclonal Antibody Promotes Triglyceride Clearance, Energy Expenditure, and Weight Loss in Mice. *Endocrinology* 2017; **158**: 1252-1259.
- [18] HALLER JF, MINTAH IJ, SHIHANIAN LM, STEVIS P, BUCKLER D, ALEXA-BRAUN CA, KLEINER S, BANFI S, COHEN JC, HOBBS HH, YANCOPOULOS GD, MURPHY AJ, GUSAROVA V, GROMADA J. ANGPTL8 requires ANGPTL3 to inhibit lipoprotein lipase and plasma triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2017; **58**: 1166-1173.
- [19] HATA J, MUKAI N, NAGATA M, OHARA T, YOSHIDA D, KISHIMOTO H, SHIBATA M, HIRAKAWA Y, ENDO M, AGO T, KITAZONO T, OIKE Y, KIYOHARA Y, NINOMIYA T. Serum Angiotensin-Like Protein 2 Is a Novel Risk Factor for Cardiovascular Disease in the Community: The Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; **36**: 1686-1691.
- [20] HATO T, TABATA M, OIKE Y. The role of angiotensin-like proteins in angiogenesis and metabolism. *Trends Cardiovasc Med* 2008; **18**: 6-14.
- [21] HONG BS, LIU J, ZHENG J, KE W, HUANG Z, WAN X, HE X, XIAO H, LI Y. Angiotensin-like protein 8/betatrophin correlates with hepatocellular lipid content independent of insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease patients. *J Diabetes Investig* 2018; **9**: 952-958.
- [22] KHERA T, MARTIN J, RILEY S, STEADMAN R, PHILLIPS A. Glucose enhances mesangial cell apoptosis. *Lab Invest* 2006; **86**: 566-577.
- [23] KHOURY M, DRAKE A, CHEN Q, DONG D, LESKOV I, FRAGOSO MF, LI Y, ILIOPOULOU BP, HWANG W, LODISH HF, CHEN J. Mesenchymal stem cells secreting angiotensin-like-5 support

- efficient expansion of human hematopoietic stem cells without compromising their repopulating potential. *Stem Cells Dev* 2011; **20**: 1371-1381.
- [24] KIM HK, YOUN BS, SHIN MS, NAMKOONG C, PARK KH, BAIK JH, KIM JB, PARK JY, LEE KU, KIM YB, KIM MS. Hypothalamic Angptl4/Fiaf is a novel regulator of food intake and body weight. *Diabetes* 2010; **59**: 2772-2780.
- [25] KITAZAWA M, NAGANO M, MASUMOTO K, SHIGEYOSHI Y, NATSUME T, HASHIMOTO S. Angiopoietin-Like 2, a circadian gene, improves type 2 diabetes through potentiation of insulin sensitivity in mice adipocytes. *Endocrinology* 2011; **152**: 2558-2567.
- [26] KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE, CRUICKSHANKS KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; **105**: 1801-1815.
- [27] KÖSTER A, CHAO BY, MOSIOR M, FORD A, GONZALEZ-DEWHITT PA, HALE JE, LI D, QIU Y, FRASER CC, YANG DD, HEUER JG, JASKUNAS SR, EACHO P. Transgenic Angiopoietin-Like (ANGPTL)4 overexpression and targeted disruption of Angptl4 and Angptl3: regulation of triglyceride metabolism. *Endocrinology* 2005; **146**: 4943-4950.
- [28] KUO TC, TAN CT, CHANG YW, HONG CC, LEE WJ, CHEN MW, JENG YM, CHIOU J, YU P, CHEN PS, WANG MY, HSIAO M, SU JL, KUO ML. Angiopoietin-like protein 1 suppresses SLUG to inhibit cancer cell motility. *J Clin Invest* 2013; **123**: 1082-1095.
- [29] LAI DM, TU YK, HSIEH YH, et al. Angiopoietin-like protein 1 expression is related to intermuscular connective tissue and cartilage development. *Dev Dyn*. 2007; **236**: 2643-2652.
- [30] LEGRY V, BOKOR S, COTTEL D, BEGHIN L, CATASTA G, NAGY E, GONZALEZ-GROSS M, SPINNEKER A, STEHL P, MOLNÁR D, MORENO LA, AMOUYEL P, DALLONGEVILLE J, MEIRHAEGHE A. Associations between common genetic polymorphisms in angiopoietin-like proteins 3 and 4 and lipid metabolism and adiposity in European adolescents and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 5070-5077.
- [31] LI JS, CHEN X, PENG L, WEI SY, ZHAO SL, DIAO TT, HE YX, LIU F, WEI QJ, ZHANG QF, LI B. Angiopoietin-Like-4, a Potential Target of Tacrolimus, Predicts Earlier Podocyte Injury in Minimal Change Disease. *PLoS One* 2015; **10**: e0137049.
- [32] LIM SY, GORDON-WEEKS A, ALLEN D, KERSEMANS V, BEECH J, SMART S, MUSCHEL RJ. Cd11b(+) myeloid cells support hepatic metastasis through down-regulation of angiopoietin-like 7 in cancer cells. *Hepatology* 2015; **62**: 521-533.
- [33] LU Q, LU L, CHEN W, LU P. Expression of angiopoietin-like protein 8 correlates with VEGF in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; **255**: 1515-1523.
- [34] LU Q, ZOU W, CHEN B, ZOU C, ZHAO M, ZHENG Z. ANGPTL-4 correlates with vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; **254**: 1281-1288.
- [35] MORINAGA J, ZHAO J, ENDO M, KADOMATSU T, MIYATA K, SUGIZAKI T, OKADOME Y, TIAN Z, HORIGUCHI H, MIYASHITA K, MARUYAMA N, MUKOYAMA M, OIKE Y. Association of circulating ANGPTL 3, 4, and 8 levels with medical status in a population undergoing routine medical checkups: A cross-sectional study. *PLoS One* 2018; **13**: e0193731.
- [36] NAMKUNG J, KOH SB, KONG ID, CHOI JW, YEH BI. Serum levels of angiopoietin-related growth factor are increased in metabolic syndrome. *Metabolism* 2011; **60**: 564-568.
- [37] OIKE Y, YASUNAGA K, ITO Y, MATSUMOTO S, MAEKAWA H, MORISADA T, ARAI F, NAKAGATA N, TAKEYA M, MASUHO Y, SUDA T. Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes epidermal proliferation, remodelling, and regeneration. *PNAS* 2003; **100**: 9494-9499.
- [38] OIKE Y, AKAO M, YASUNAGA K, YAMAUCHI T, MORISADA T, ITO Y, URANO T, KIMURA Y, KUBOTA Y, MAEKAWA H, MIYAMOTO T, MIYATA K, MATSUMOTO S, SAKAI J, NAKAGATA N, TAKEYA M, KOSEKI H, OGAWA Y, KADOWAKI T, SUDA T. Angiopoietin-related growth factor antagonizes obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2005; **11**: 400-408.

- [39] PEEK R, KAMMERER RA, FRANK S, OTTE-HÖLLER I, WESTPHAL JR. The angiotensin-like factor cornea-derived transcript 6 is a putative morphogen for human cornea. *J Biol Chem* 2002; **277**: 686-693.
- [40] ROBCIUC MR, TAHVANAINEN E, JAUHAINEN M, EHNHOLM C. Quantitation of serum angiotensin-like proteins 3 and 4 in a Finnish population sample. *J Lipid Res* 2010; **51**: 824-831.
- [41] SASAKI Y, OHTA M, DESAI D, FIGUEIREDO JL, WHELAN MC, SUGANO T, YAMABI M, YANO W, FAITS T, YABUSAKI K, ZHANG H, MLYNARCHIK AK, INOUE K, MIZUNO K, AIKAWA M. Angiotensin Like Protein 2 (ANGPTL2) Promotes Adipose Tissue Macrophage and T lymphocyte Accumulation and Leads to Insulin Resistance. *PLoS One* 2015; **10**: e0131176.
- [42] SUN H, ZHENG JM, CHEN S, ZENG CH, LIU ZH, LI LS. Enhanced expression of ANGPTL2 in the microvascular lesions of diabetic retinopathy. *Nephron Exp Nephrol* 2007; **105**: e117-123.
- [43] TIKKA A, SORONEN J, LAURILA PP, METSO J, EHNHOLM C, JAUHAINEN M. Silencing of ANGPTL 3 (angiotensin-like protein 3) in human hepatocytes results in decreased expression of gluconeogenic genes and reduced triacylglycerol-rich VLDL secretion upon insulin stimulation. *Biosci Rep* 2014; **34**: e00160.
- [44] TOYONO T, USUI T, YOKOO S, TAKETANI Y, NAKAGAWA S, KURODA M, YAMAGAMI S, AMANO S. Angiotensin-like 7 is an anti-angiogenic protein required to prevent vascularization of the cornea. *PLoS One* 2015; **10**: e0116838.
- [45] USUI T, NINOMIYA T, NAGATA M, TAKAHASHI O, DOI Y, HATA J, FUKUHARA M, KITAZONO T, OIKE Y, KIYOHARA Y. Angiotensin-like protein 2 is associated with chronic kidney disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Circ J* 2013; **77**: 2311-2317.
- [46] WHITE SL, CASS A, ATKINS RC, CHADBAN SJ. Chronic kidney disease in the general population. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; **12**:5-13.
- [47] VIENBERG SG, KLEINRIDDERS A, SUZUKI R, KAHN CR. Differential effects of angiotensin-like 4 in brain and muscle on regulation of lipoprotein lipase activity. *Mol Metab* 2014; **4**: 144-150.
- [48] XIAO Y, JIANG Z, LI Y, YE W, JIA B, ZHANG M, XU Y, WU D, LAI L, CHEN Y, CHANG Y, HUANG X, LIU H, QING G, LIU P, LI Y, XU B, ZHONG M, YAO Y, PEI D, LI P. ANGPTL7 regulates the expansion and repopulation of human hematopoietic stem and progenitor cells. *Haematologica* 2015; **100**: 585-594.
- [49] XIAO Y, WEI X, JIANG Z, WANG X, YE W, LIU X, ZHANG M, XU Y, WU D, LAI L, YAO H, LIU Z, CAO S, LIU P, XU B, LI Y, YAO Y, PEI D, LI P. Loss of Angiotensin-like 7 diminishes the regeneration capacity of hematopoietic stem and progenitor cells. *J Hematol Oncol* 2015; **8**: 7.
- [50] XU A, LAM MC, CHAN KW, WANG Y, ZHANG J, HOO RL, XU JY, CHEN B, CHOW WS, TSO AW, LAM KS. Angiotensin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; **102**: 6086-6091.
- [51] XU YX, REDON V, YU H, QUERBES W, PIRRUCCELLO J, LIEBOW A, DEIK A, TRINDADE K, WANG X, MUSUNURU K, CLISH CB, COWAN C, FIZGERALD K, RADER D, KATHIRESAN S. Role of angiotensin-like 3 (ANGPTL3) in regulating plasma level of low-density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis* 2018; **268**: 196-206.
- [52] XUE L, FENG X, WANG C, ZHANG X, SUN W, YU K. Benazeprilhydrochloride improves diabetic nephropathy and decreases proteinuria by decreasing ANGPTL-4 expression. *BMC Nephrol*. 2017; **18**:307.
- [53] ZENG L, DAI J, YING K, ZHAO E, JIN W, YE Y, DAI J, XU J, XIE Y, MAO Y. Identification of a novel human angiotensin-like gene expressed mainly in heart. *J Hum Genet* 2003; **48**: 159-162.
- [54] ZHANG CC, KABA M, IIZUKA S, HUYNH H, LODISH HF. Angiotensin-like 5 and IGFBP2 stimulate ex vivo expansion of human cord blood hematopoietic stem cells as assayed by NOD/SCID transplantation. *Blood* 2008; **111**: 3415-3423.
- [55] ZHAO D, YANG LY, WANG XH, YUAN SS, YU CG, WANG ZW, LANG JN, FENG YM. Different relationship between ANGPTL3 and HDL components in female non-diabetic subjects and type-2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2016; **15**: 132.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 24.06.2019

Przyjęto: 15.07.2019

Katarzyna Piotrowska

Katedra i Zakład Fizjologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin

e-mail: piot.kata@gmail.com lub katarzyna.piotrowska@pum.edu.pl

tel.: 91 466 16 11 lub 91 4661624