



Uniwersytet Rzeszowski

ADROPINA

- budowa, właściwości i wpływ na organizm człowieka



Rzeszów, 28.05.2021r.

Karol Bednarz
Marta Gardzińska
Jadwiga Inglot

Kierunek lekarski
III rok

UWAGA!

NIE MYLIĆ Z ATROPINĄ!

ADROPINA ≠ ATROPINA



ADROPINA



ADURA + PINQUIS



rozpalić tłuszcz/olej



WYIZOLOWANIE

2008r.

K. Ganesh Kumar
i współpracownicy



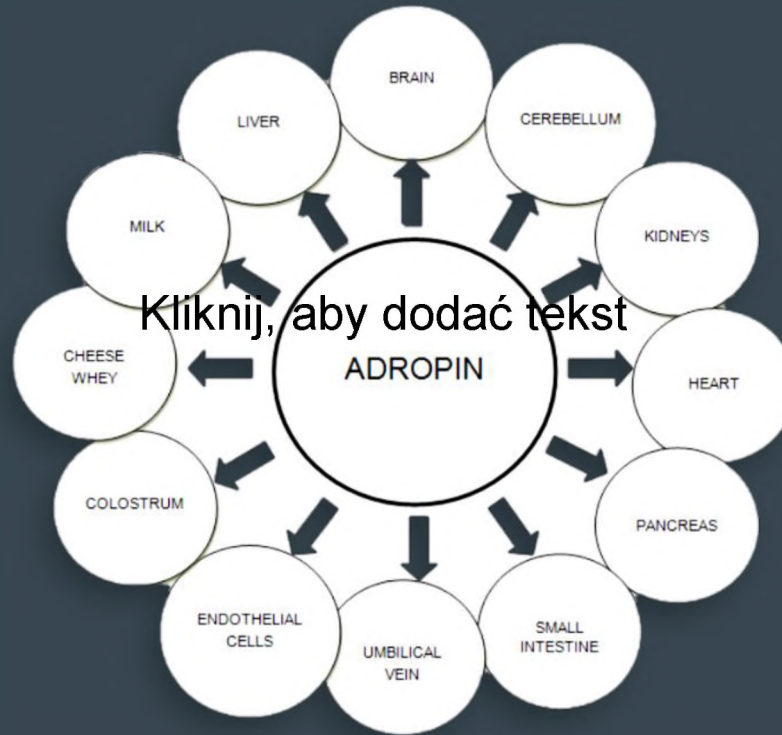


EKSPRESJA



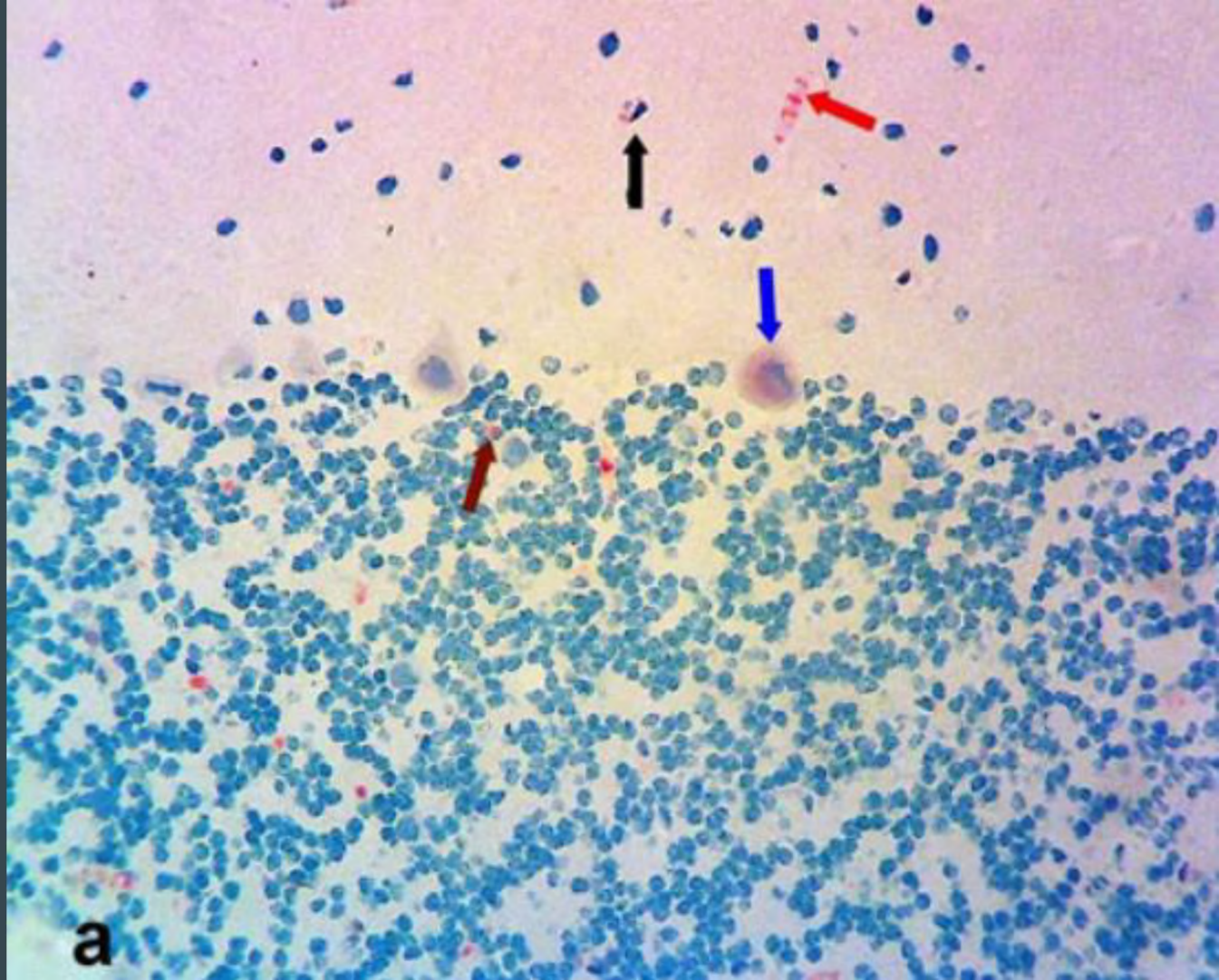
- A. Peptyd zbudowany z 76 aminokwasów.
- B. Kodowany przez gen Enho.
- C. Syntetyzowany w wątrobie i mózgu.
- D. Wydzielany/zwiazany z błoną komórkową.
- E. Można go wykryć w osoczu, surowicy i innych płynach ustrojowych.

WYSTĘPOWANIE



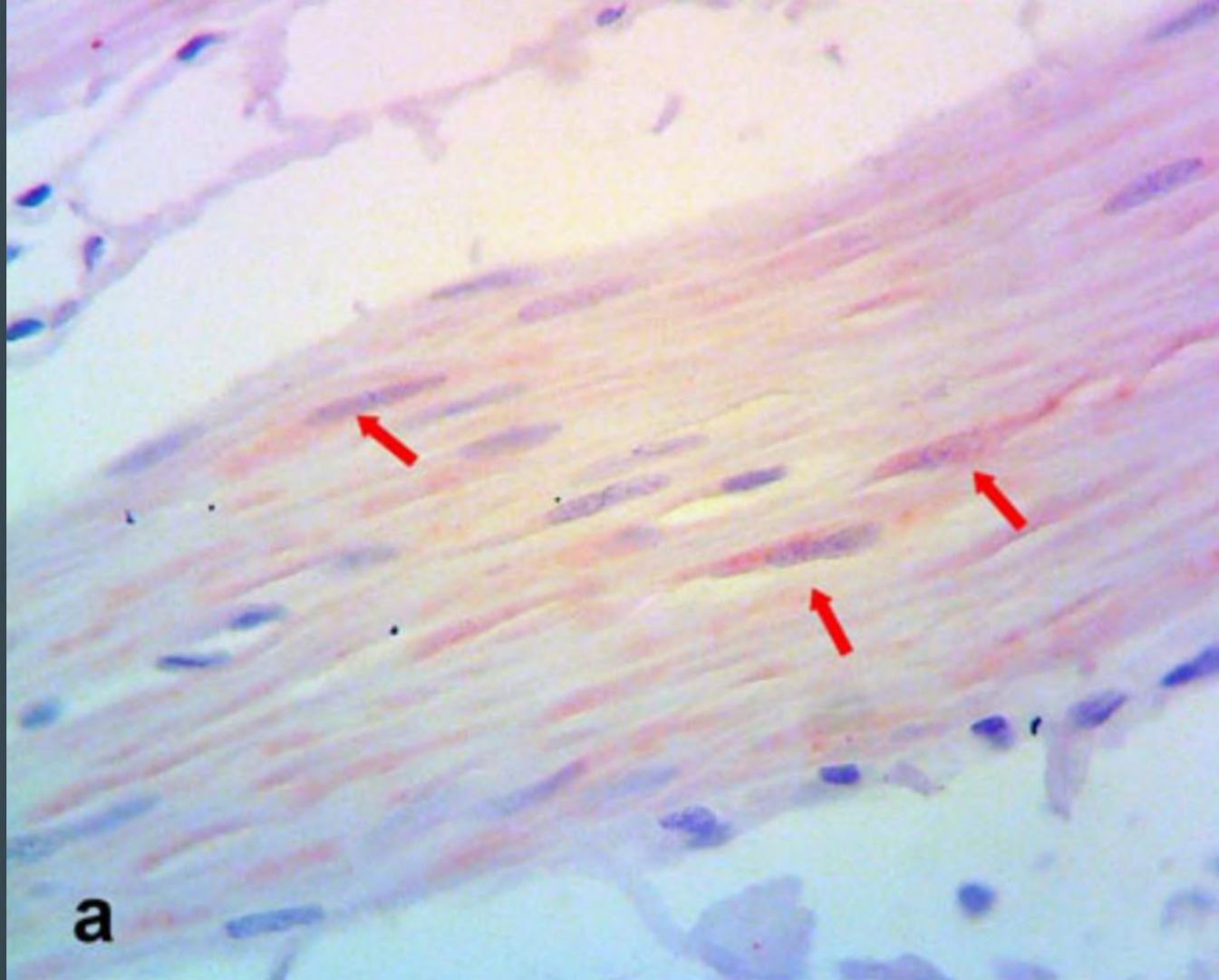
ADROPINA W KORZE MÓZDŻKU

Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S. et al.
Expression of adropin in rat brain, cerebellum,
kidneys, heart, liver, and pancreas in
streptozotocin-induced diabetes. Mol Cell
Biochem 380, 73–81 (2013).



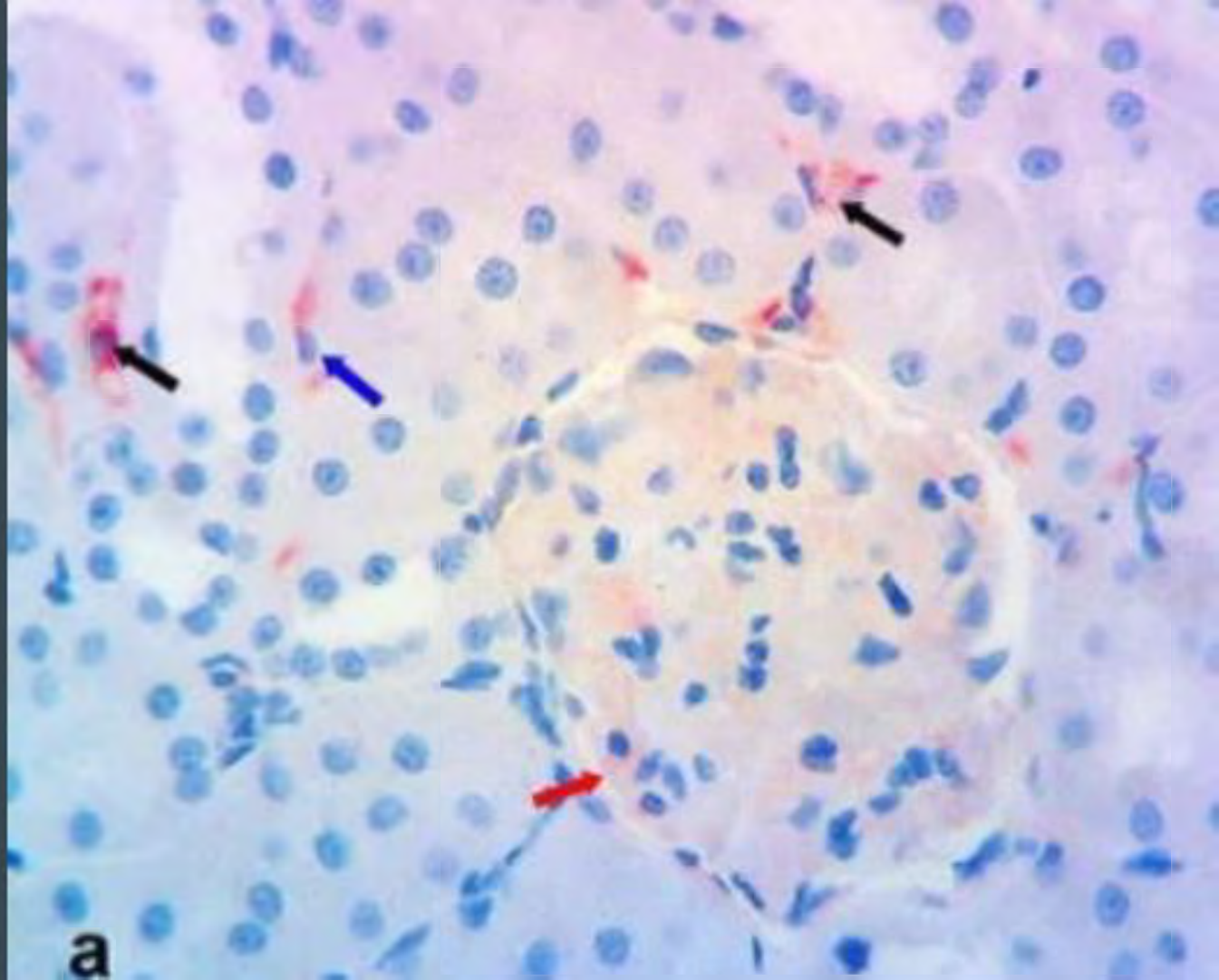
ADROPINA W MIĘŚNIACH GŁADKICH

Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S. et al.
Expression of adropin in rat brain, cerebellum,
kidneys, heart, liver, and pancreas in
streptozotocin-induced diabetes. Mol Cell
Biochem 380, 73–81 (2013).



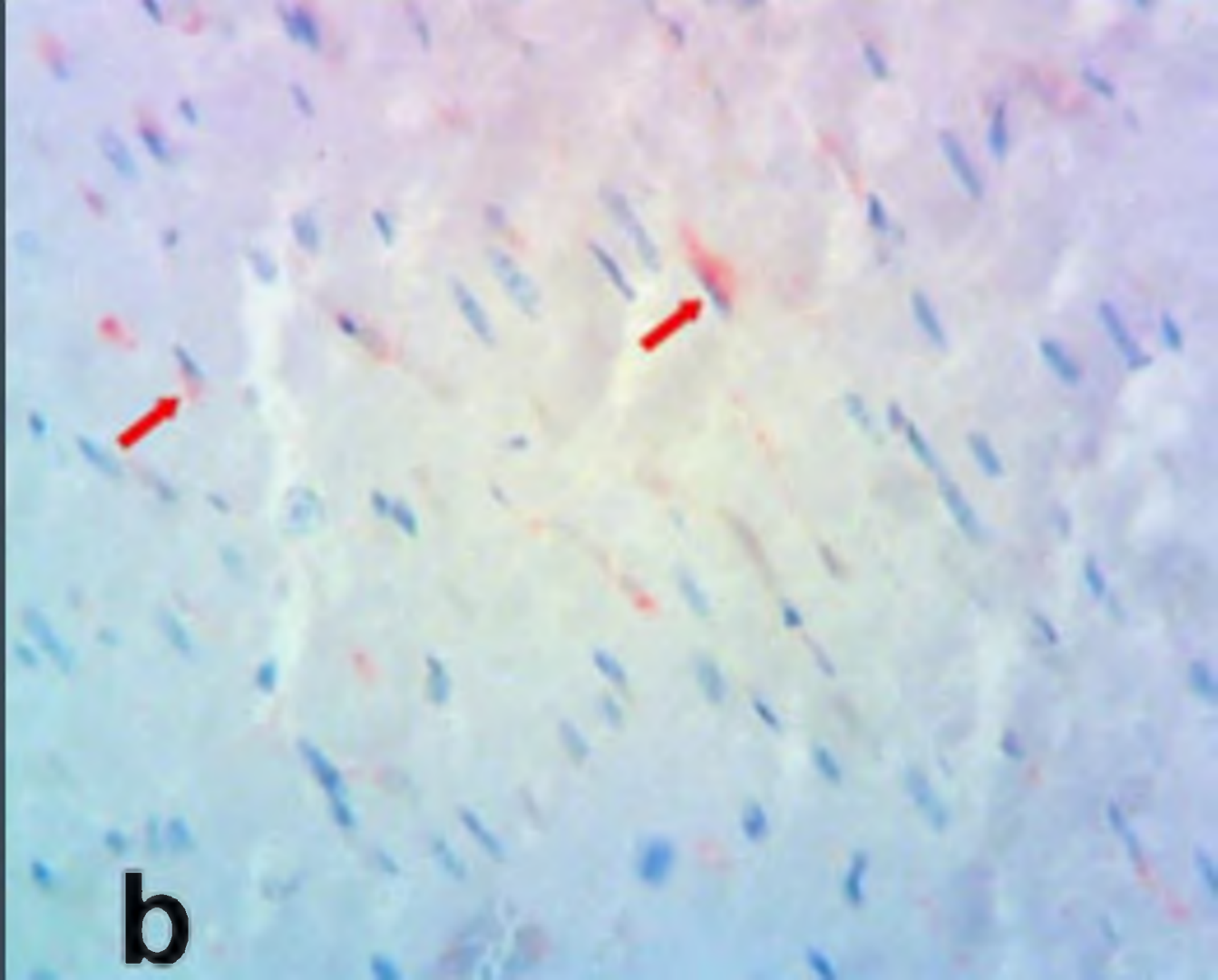
ADROPINA W KORZE NERKI

Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S. et al.
Expression of adropin in rat brain, cerebellum,
kidneys, heart, liver, and pancreas in
streptozotocin-induced diabetes. Mol Cell
Biochem 380, 73–81 (2013).



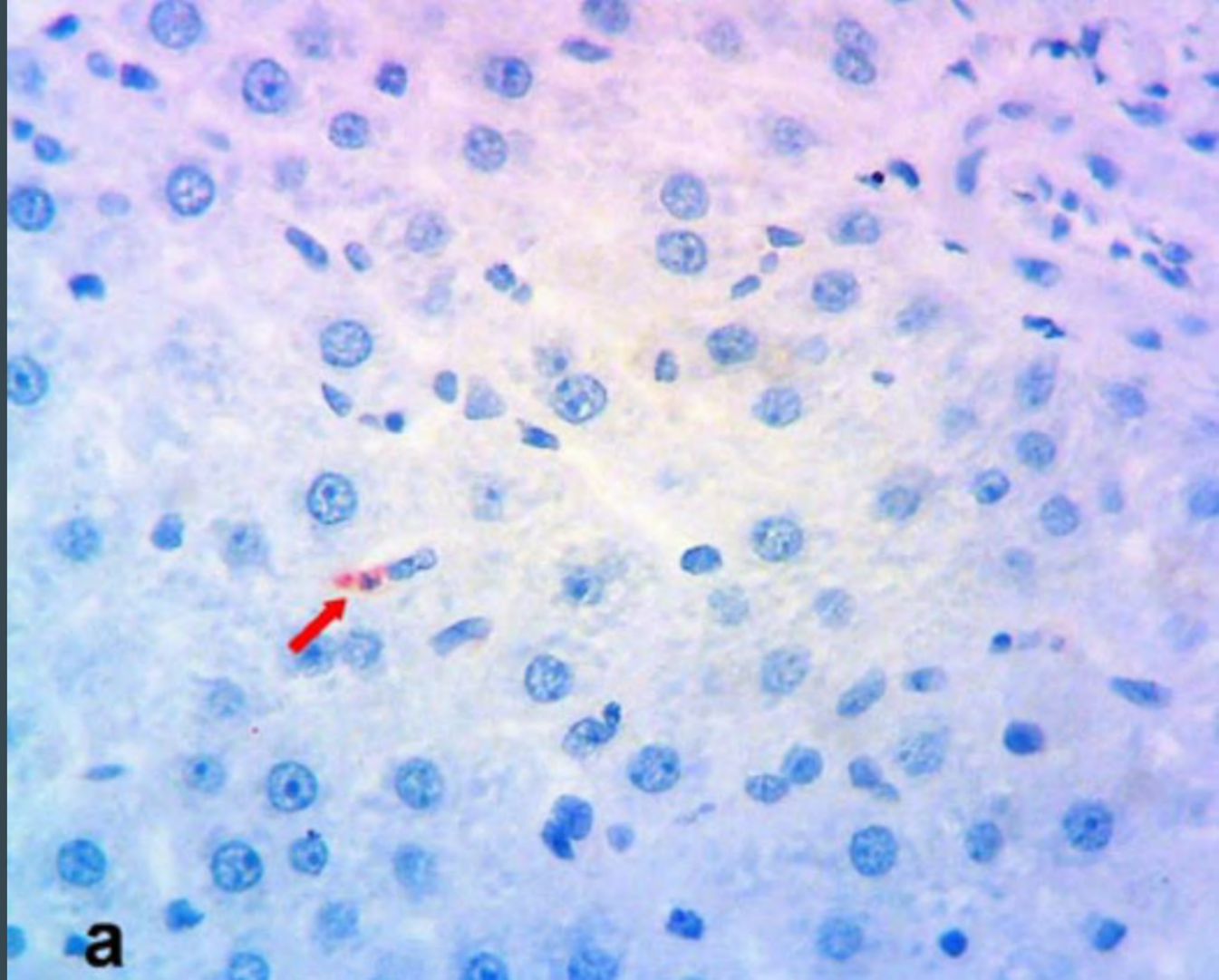
ADROPINA W MIĘŚNIU SERCOWYM

Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S. et al.
Expression of adropin in rat brain, cerebellum,
kidneys, heart, liver, and pancreas in
streptozotocin-induced diabetes. Mol Cell
Biochem 380, 73–81 (2013).



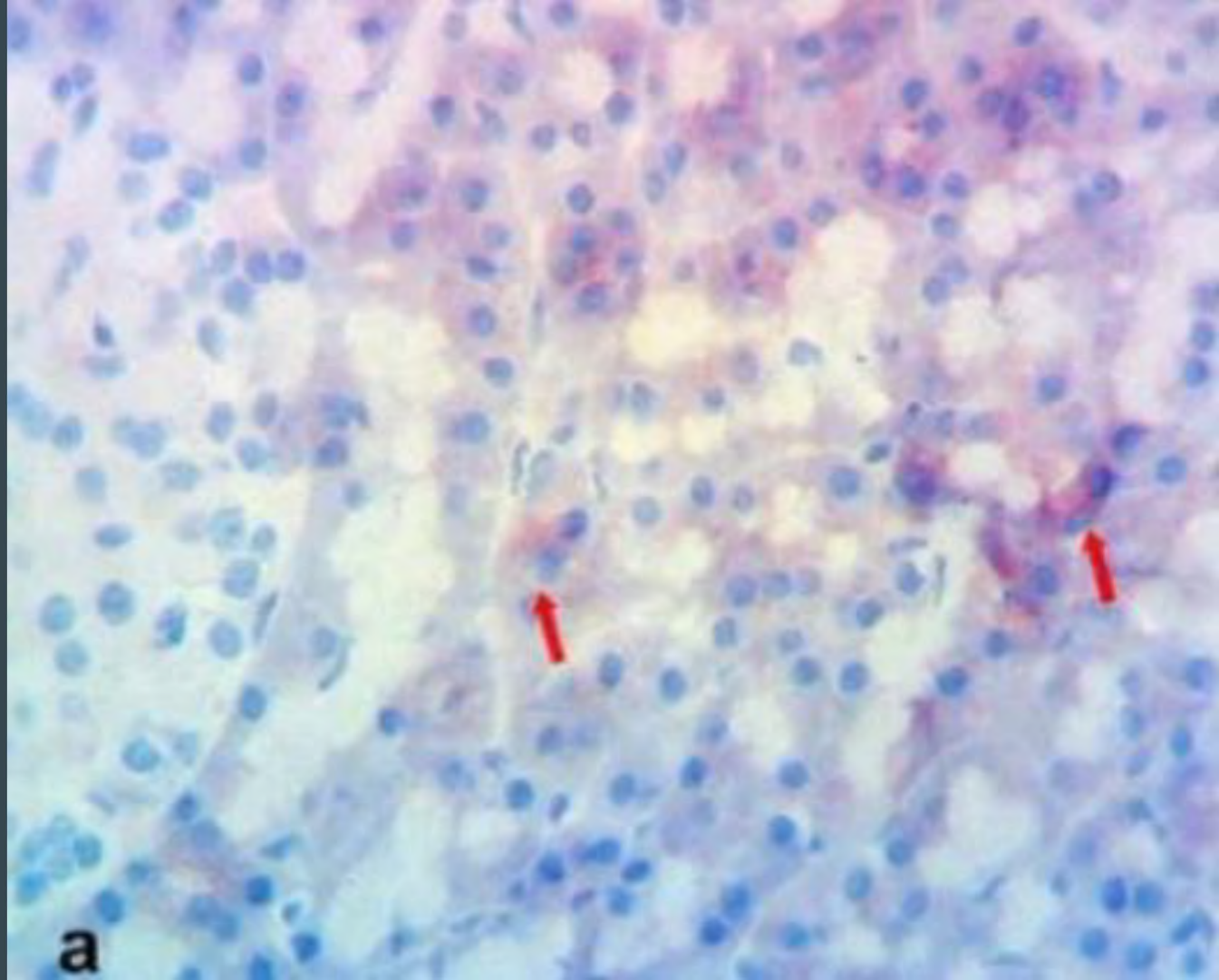
ADROPINA W WĄTROBIE

Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S. et al.
Expression of adropin in rat brain, cerebellum,
kidneys, heart, liver, and pancreas in
streptozotocin-induced diabetes. Mol Cell
Biochem 380, 73–81 (2013).



ADROPINA W TRZUSTCE

Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S. et al.
Expression of adropin in rat brain, cerebellum,
kidneys, heart, liver, and pancreas in
streptozotocin-induced diabetes. Mol Cell
Biochem 380, 73–81 (2013).



Type of biological material	The source of biological material	Concentration of adiponin	References
BLOOD	Women	3,0 ng/ml	[8]
	Men	4,1 ng/ml	[8]
	Adults with normal weight	3,4 + 1,2 ng/ml 4,1 ng/ml 5,12 + 1,44 ng/ml 6,0 + 0,3 ng/ml	[9] [8] [41] [21]
	Overweight adults	3,3 ng/ml	[8]
	Adults with obesity	2,7 ng/ml	[8]
	Adults with type 2 diabetes	4,67 + 1,43 ng/ml	[12]
	Adults with type 2 diabetes and endothelial dysfunction	3,04 + 0,79 ng/ml	[12]
	Healthy pregnant women	3,3 + 1,3 ng/ml	[10]
	Pregnant women with GDM	2,4 + 2,0 ng/ml	[10]
	Children	7,4 ng/ml	[16]
UMBILICAL CORD BLOOD	Rats	21,66 + 4,06 ng/ml	[5]
	Cows	3,00 + 0,43 ng/ml	[2]
	Preterm newborns	1413-2484 pg/ml	[26]
	Term newborns	1960-2684 pg/ml	[26]
MILK	Newborns of healthy mothers	3,3 + 1,3 ng/ml	[10]
	Newborns of mothers with GDM	1,5 + 0,9 ng/ml	[10]
CHEESE WHEY	Human	9-14,5 ng/ml	[3]
	Cows	5,0 + 1,11 ng/ml	[2]
	Cows	5,13 + 0,57 ng/ml	[2]

STĘŻENIE ADROPINY

insulinooporność
związana z
otyłością

cukrzyca ciążowa

niealkoholowe
stłuszczenie
wątroby

ostry zawał mięśnia
sercowego

dysfunkcja
śródbłonna

Adropina – rola fizjologiczna i patofizjologiczna - Natalia Marczuk, Elżbieta Cecerska-Heryć, Anna Jesionowska, Barbara Dołęgowska

ADROPINA U MYSZY

Dieta wysokotłuszczowa i ubogowęglowodanowa	Dieta niskotłuszczowa i bogatowęglowodanowa
Wyższe stężenie adropiny we krwi	Niższe stężenie adropiny we krwi

Dodatkowo:

1. Usunięcie genu adropiny - wzrost o 50% tkanki tłuszczowej, dyslipidemię i insulinooporność.
2. Podanie adropiny parenteralnie - zmniejszenie poboru pokarmów i spadek masy ciała u myszy z genetycznie uwarunkowaną otyłością.



ROLA ADROPINY W REGULACJI METABOLICZNEJ

Uważa się, że adropina może pełnić znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy metabolicznej organizmu, kontroli metabolizmu kwasów tłuszczowych i przeciwdziałaniu insulinooporności, dyslipidemii i upośledzonej tolerancji glukozy.

Badania wykazały niższe stężenie adropiny u pacjentów z zespołem metabolicznym.





Zespół metaboliczny



otyłość

cukrzyca typu
II

zespół
policystyczny
jajników

niealkoholowa
choroba
stłuszczeniowa
wątroby

choroby
układu
sercowo-
naczyniowego

KRYTERIA ROZPOZNANIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO

I. Kryterium niezbędne

OTYŁOŚĆ CENTRALNA

Obwód talii u mężczyzn > 94 cm, u kobiet > 80 cm.

Jeśli wskaźnik masy ciała (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$, pomiar obwodu talii nie jest konieczny do zdiagnozowania otyłości centralnej.



KRYTERIA ROZPOZNANIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO



1. Kryterium dodatkowe (co najmniej 2 z 4)

1. Stężenie trójglicerydów ≥ 150 mg/dL lub leczenie hipertrójglicydemii.
2. Stężenie cholesterolu HDL (High Density Lipoprotein) - mężczyźni < 40 mg/dL, kobiety < 50 mg/dL lub leczenie niskiego stężenia HDL.
3. Ciśnienie tętnicze krwi: skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg lub leczenie wcześniej rozpoznanego nadciśnienia tętniczego.
4. Stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/ dL lub wcześniej rozpoznana cukrzyca.



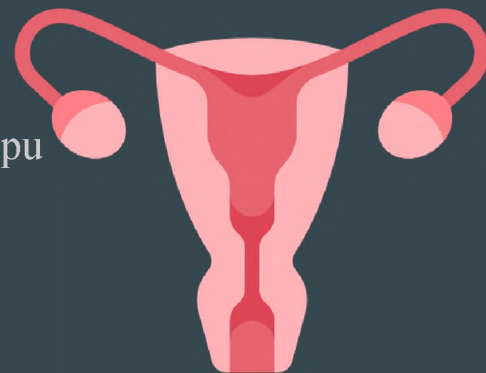
WPŁYW ADROPINY NA OTYŁOŚĆ



- Badania wykazały, że adropina zapobiega występowaniu otyłości wynikającej z insulinooporności.
- Stężenie adropiny jest ujemnie skorelowane nie tylko z BMI, ale także z wiekiem pacjentów, ciśnieniem tętniczym krwi, stężeniem trójglicerydów, cholesterolu LDL (Low-Density Lipoprotein) i glukozy.
- Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem adropiny a cholesterolem HDL i wolnymi kwasami tłuszczowymi.

ADROPINA A ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW (PCOS)

- W badaniach przeprowadzonych na kobietach z zespołem policystycznych jajników wykazano zmniejszone stężenie adropiny w porównaniu do grupy kontrolnej bez PCOS.
- U pacjentek z PCOS zaobserwowano częstsze występowanie zaburzeń węglowodanowych: nieprawidłowa tolerancja glukozy oraz cukrzycę typu II.
- Wysnuto hipotezę, że zmniejszone stężenie adropiny jest powiązane w większym stopniu z profilem glikemicznym, niż z samym zespołem policystycznych jajników.



ADROPINA A NIEALKOHOŁOWA STŁUSZCZENIOWA CHOROBA WĄTROBY (NAFLD)



- Do rozwoju niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby przyczyniają się otyłość oraz insulinooporność.
- W badaniach przeprowadzanych na otyłych nastolatkach, wykazano, że stężenie adropiny u chorych z NAFLD było znacząco niższe, niż u otyłych nastolatków bez NAFLD.
- **Niskie stężenie adropiny we krwi może być jednym ze wskaźników niealkoholowego stłuszczenia wątroby.**

ADROPINA A OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

- W mózgu ekspresja genów *Enho* ma miejsce w obszarach pnia mózgu, który jest zaangażowany w regulację metaboliczną organizmu.
- Podczas badań laboratoryjnych wykazano, że eliminacja genu adropiny u myszy spowodowała zmniejszenie aktywności fizycznej, nieprawidłową koordynację oraz motorykę, w połączeniu z upośledzonym tworzeniem synaps w mózdzku.



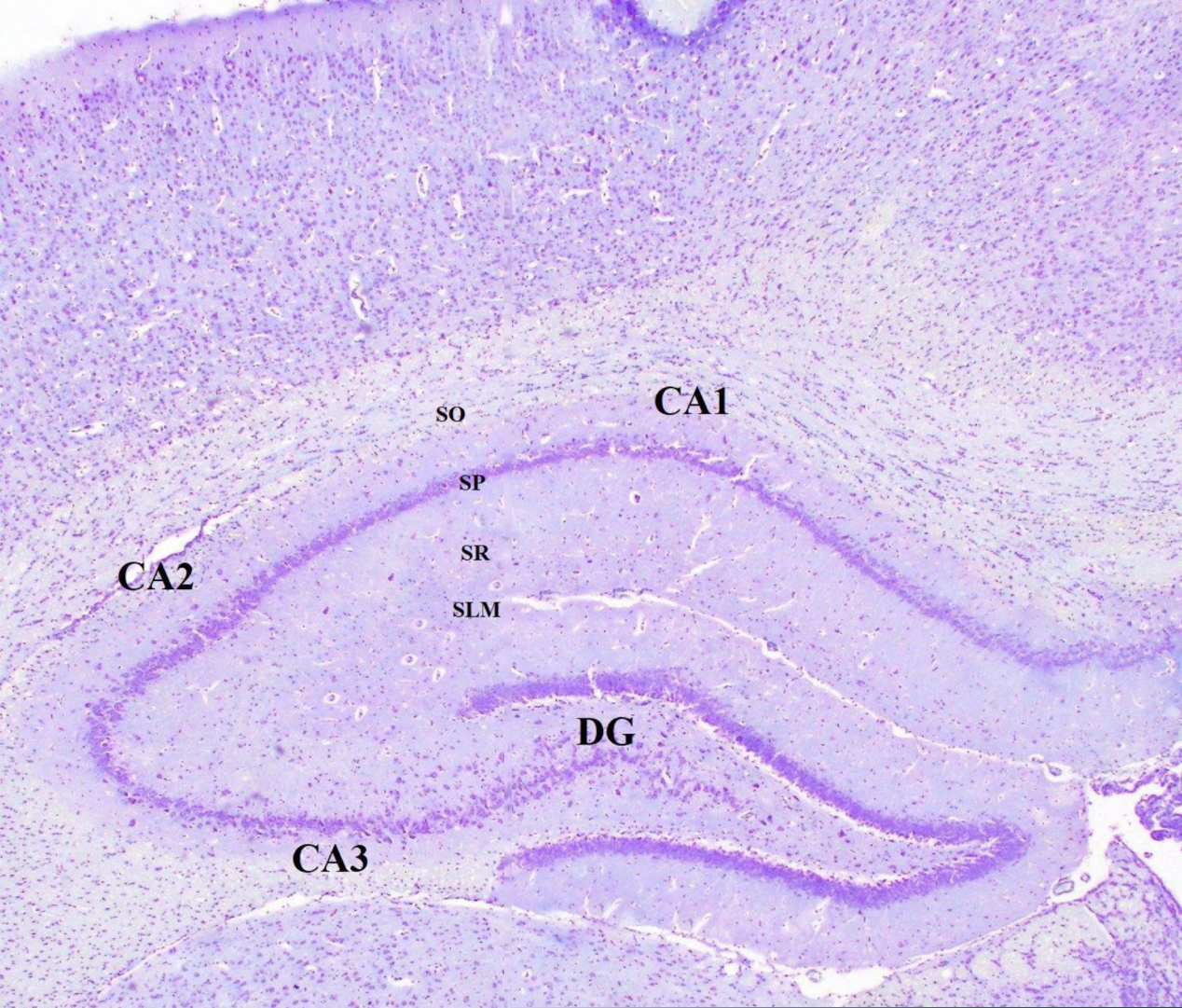
ADROPINA A OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

- Adropina wchodzi w interakcję z białkiem NB-3 który wykazuje wysoki stopień ekspresji w mózdzku po urodzeniu.
- W przypadku braku białka NB-3, zauważono zmniejszenie aktywności fizycznej oraz koordynacji ruchowej, podobnie jak w przypadku samej adropiny.
- Dodatkowo, przypuszcza się że adropina może wykazywać działanie neuroprotekcyjne, jednak mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze do końca wyjaśniony.

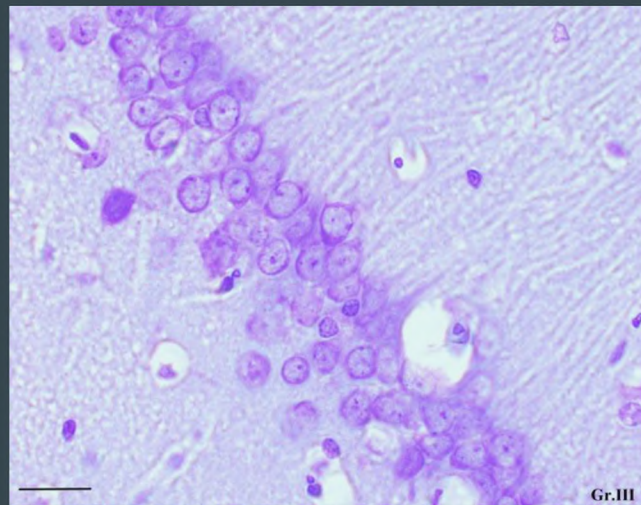
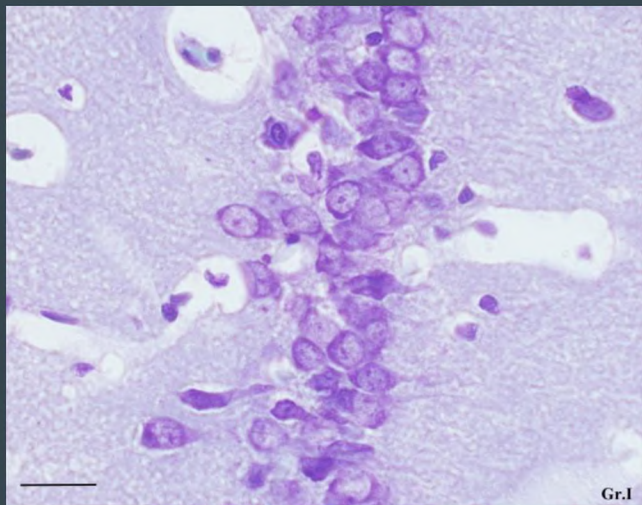


HIPOKAMP

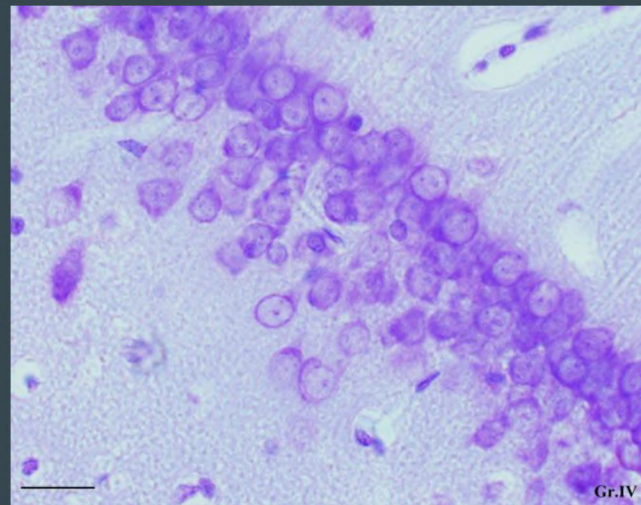
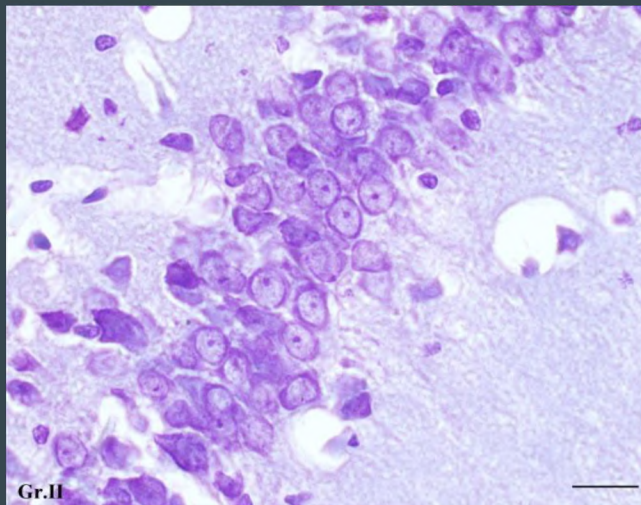
preparat histologiczny



Źródło: własne



ADROPINA W HIPOKAMPIE



ADROPINA A KOMÓRKI ŚRÓDBŁONKA

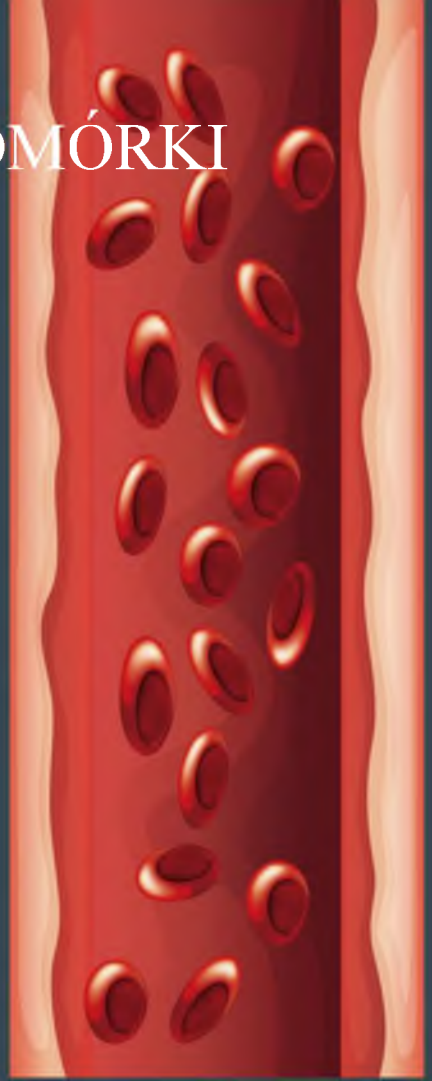


Śródbłonek utrzymuje homeostazę naczyń, wydzielając liczne substancje działające auto- i parakrynnie, dzięki którym możliwa jest:

- regulacja napięcia ścian oraz przepuszczalności naczyń,
- utrzymywanie równowagi pomiędzy procesami fibrynolizy i krzepnięciem krwi,
- angiogeneza,
- kontrola przepływu i ciśnienia krwi,
- udział w reakcjach układu odpornościowego.

SUBSTANCJE WYDZIELANE PRZEZ KOMÓRKI ŚRÓDBŁONKA

- Tlenek azotu (NO) – wazodylatacja, ograniczenie proliferacji komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej, adhezja i agregacja płytek krwi,
- Endotelina-1 (ET-1) – wazokonstrykcja, działanie mitogenne oraz proagregacyjne,
- Czynnik von Willebranda (vWF) - adhezja płytek krwi do śródbłónka, transport czynnika krzepnięcia VIII,
- Trombomodulina - hamowanie tworzenia fibryny i aktywacji płytek krwi, aktywacja krążącego białka C,
- Cząsteczki adhezyjne: VCAM-1, ICAM-1, E-selektyna.



BARIERA:

- dla płytek krwi
- dla białek osocza
- wymiana cząsteczek między krwią a tkanką

POTENCJAŁ FIBRYNOLITYCZNY:

- tPA
- uPA
- PAI-1,2,3,4

PRODUKCJA EKTONUKEAZ:

- ektodifosfataza adenozy
- ektotrifosfataza

CZYNNIKI

ANTYKOAGULACYJNE:

- antytrombina III
- kofaktor II heparyny
- białko C
- białko S
- PN I i II
- TFP I

ŚRÓDBŁONEK FUNKCJE

CZYNNIKI

PROANGIOGENNE:

- VEGF
- bFGF
- PGF
- TNF α
- prostaglandyny E₁ i E₂
- TGF α
- aFGF
- PDGF
- adenozy

CZYNNIKI

WAZODYLATACYJNE:

- NO (EDRF)
- EDHF
- PGI₂
- VASP
- leukotrieny C₃/C₄

CZYNNIKI

WAZOKONSTRYKCYJNE:

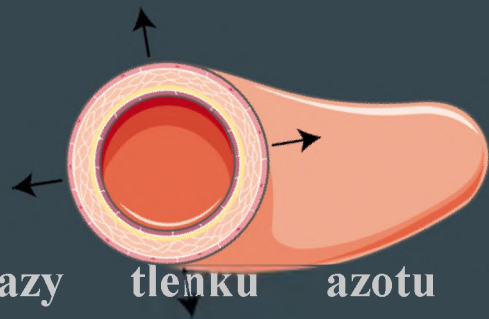
- TXA₂
- AT II
- leukotrieny C₄/D₄
- prostaglandyna H/F
- ET-1
- PAF

CZYNNIKI

ANTYANGIOGENNE

TLENEK AZOTU

- działanie wazodylatacyjne,
- syntetyzowany pod wpływem śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*),
- uwalniany z komórek śródbłonka w odpowiedzi na siły ścinające działające na ścianę naczyń, powstające pod wpływem przepływającej krwi,
- zwiększa stężenie 3',5'-cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) w komórce efektorowej,
- hamuje ekspresję prozapalnych cytokin, chemokin oraz substancji adhezyjnych leukocytów,
- ogranicza proliferację komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej oraz adhezję i agregację płytek krwi.



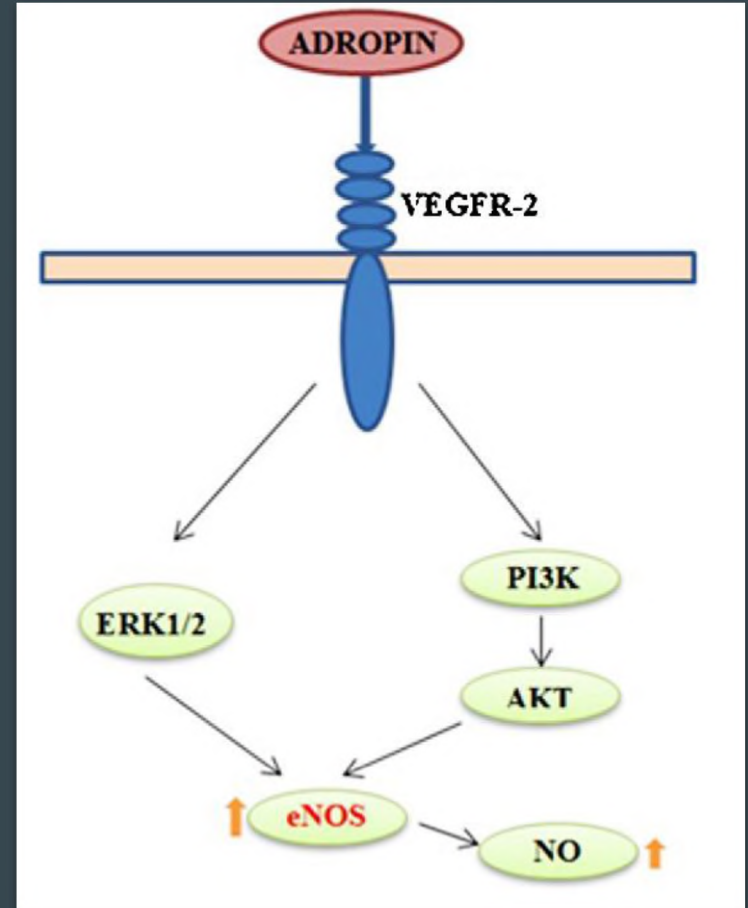
CZYNNIK WZROSTU ŚRÓDBŁONKA NACZYŃ (VEGF)

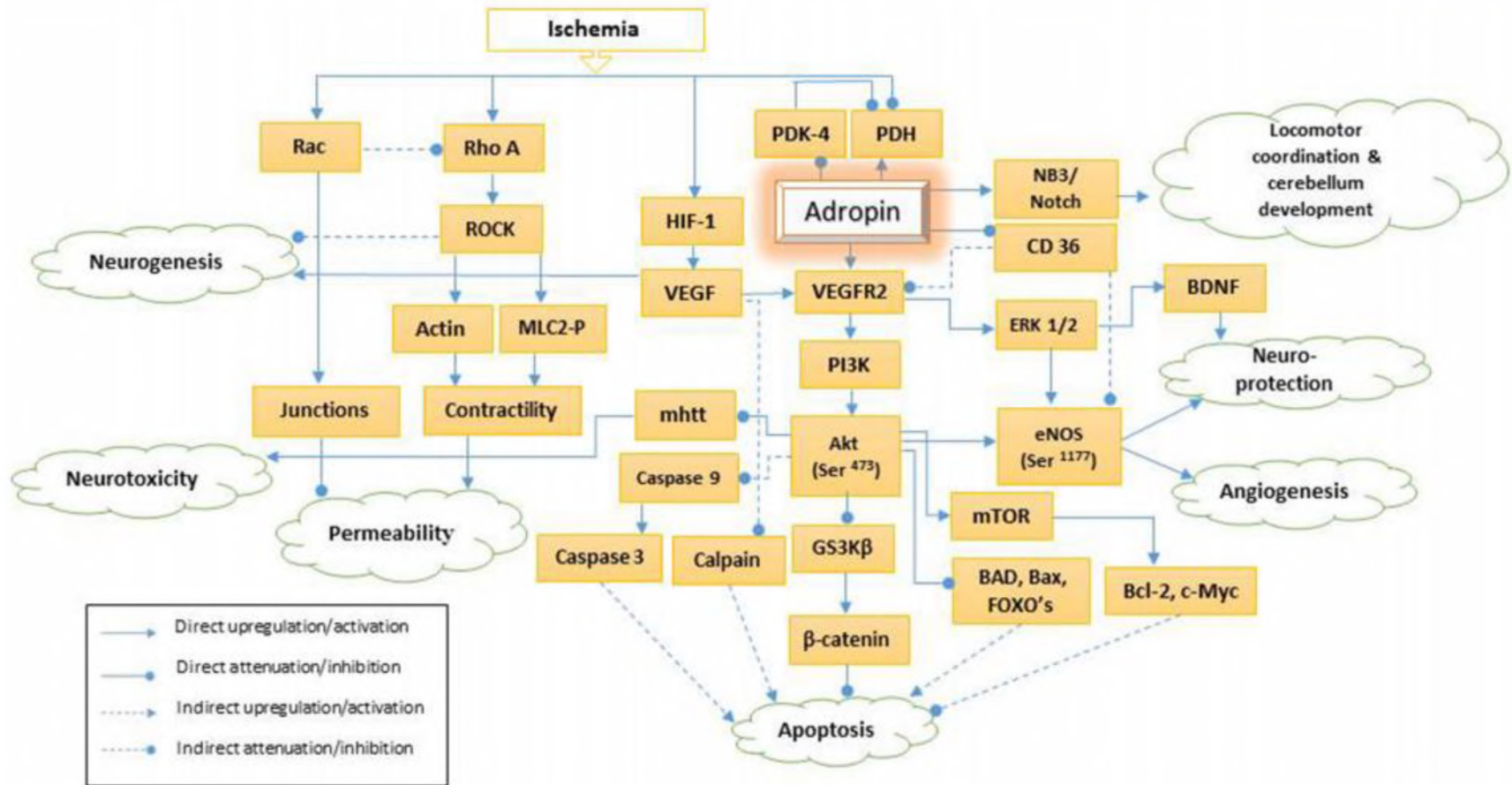
- uczestniczy w angiogenezie, przejawia aktywność neurotroficzną i neuroprotekcijną w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym,
- działa poprzez interakcję z trzema podtypami receptora VEGF:
 - *VEGFR-1 (Flt-1)*,
 - ***VEGFR-2 (Flk-1/KDR)***,
 - *VEGFR-3* *(Flt-4)*,
- uruchomienie torów sygnalizacyjnych, m.in. PI3K/Akt, Ras/Raf- MEK/Erk, eNOS/NO, IP3/Ca²⁺, które uczestniczą w generacji swoistej odpowiedzi biologicznej związanej z takimi procesami, jak np. proliferacja, migracja, zwiększenie przepuszczalności naczyń czy zwiększenie przeżywalności komórek.
- Na wzrost stężenia VEGF wpływa m. in. hipoksja.

→ Patologiczne zmiany w śródbłonku mogą być związane ze zmniejszonym działaniem tlenku azotu.

→ Adropina wpływa na ekspresję genów eNOS poprzez aktywację receptora **VEGFR2**:

- ◆ rozpoczęcie szlaków sygnałowych w komórce skutkujące syntezą eNOS,
- ◆ regulacja biodostępności tlenku azotu.





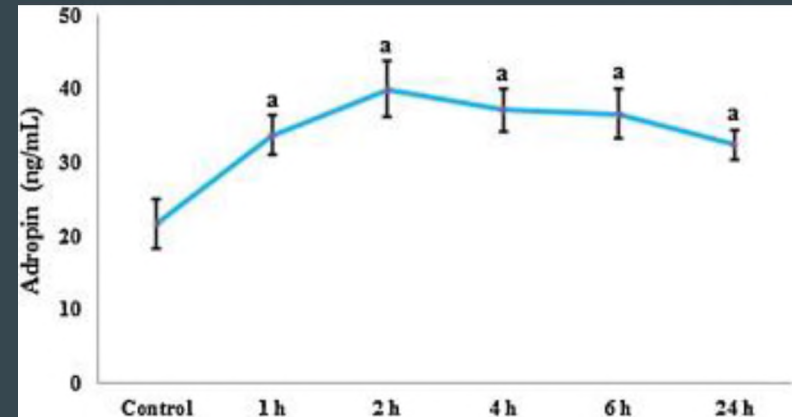
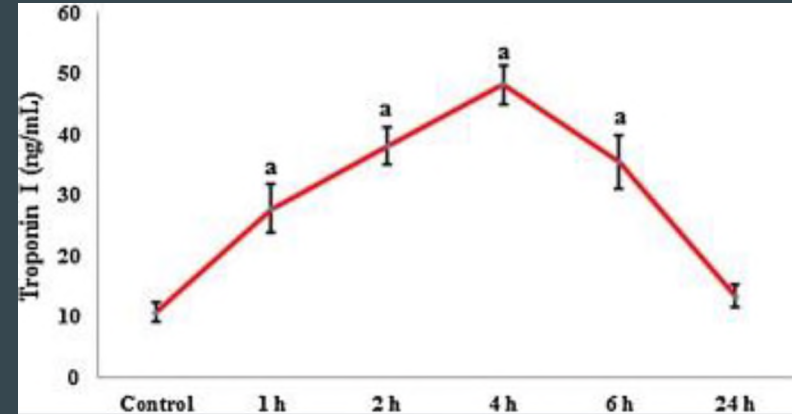


ROLA ADROPINY W CHOROBAH SERCOWO - NACZYNIOWYCH

- Adropina (wykazując ekspresję w śródbłonku naczyń wieńcowych) ma ochronny wpływ na komórki śródbłonka i może brać udział w hamowaniu progresji miażdżycy.
- Spadek aktywności adropiny może wynikać z dysfunkcji śródbłonka, odgrywającego kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy naczyniowej, a którego zaburzenia funkcjonowania przyczyniają się do rozwoju i progresji chorób sercowo-naczyniowych.

Ostry zawał serca (AMI)

- Niższe wartości adropiny stanowią niezależny czynnik predykcyjny wystąpienia AMI u pacjentów z chorobą wieńcową.
- Adropina w surowicy zmienia się po zawale, podobnie jak w przypadku troponiny-I.
- Synteza adropiny wzrasta w tkankach serca i nerek podczas uszkodzenia mięśnia sercowego. Jej poziom w surowicy zwiększa się już 1 godzinę po zawale.



Niski poziom adropiny może być wykorzystywany jako czynnik prognostyczny chorób sercowo - naczyniowych, takich jak:

- choroba niedokrwienna
- stabilna choroba
- zastoinowa niewydolność
- sercowy zespół X (dławica mikronaczyniowa),
- niedrożność przeszczepu żyły odpiszczelowej po pomostowaniu tętnic wieńcowych (SVGD).



- Udowodniono związek stężenia adropiny z przewlekłymi stanami zapalnymi i wysunięto hipotezę o jej możliwym **efekcie immunomodulującym**.
- Mechanizm tego zjawiska nadal nie jest do końca rozumiany, ale uważa się, że dysfunkcja śródbłónka stanowi główny czynnik powodujący obniżenie poziomu adropiny w surowicy w tego rodzaju zaburzeniach, których przykładami są:

- obturacyjny
- nieswoiste
- cukrzyca.



PODSUMOWANIE

- Adropina jest nowym peptydem - została po raz pierwszy wyizolowana w 2008r.
- Reguluje ekspresję wątrobowych genów lipogennych oraz receptora dla głównego regulatora lipogenezy.
- Odgrywa rolę w utrzymaniu metabolicznej homeostazy organizmu oraz może zapobiegać rozwojowi zespołu metabolicznego oraz chorób wynikających z insulinooporności.
- Wpływa na angiogenezę, zwiększa przepływ krwi i gęstość naczyń włosowatych oraz pełni rolę ochronną dla komórek śródbłónka.
- Jej niski poziom stanowi istotny czynnik w rozwoju licznych zaburzeń naczyń oraz chorób serca.
- Trwają dokładne badania nad jej działaniem i wpływem, co w przyszłości może przynieść wiele korzyści w nowoczesnych sposobach leczenia.

BIBLIOGRAFIA

1. *Adropina – rola fizjologiczna i patofizjologiczna* - Natalia Marczuk, Elżbieta Cecerska-Heryć, Anna Jesionowska, Barbara Dołęgowska
2. *Nowe peptydy odgrywające rolę w zaburzeniach metabolicznych* - Agata Mierzwicka, Marek Bolanowski
3. *Potential Roles of Adropin in Central Nervous System* - Shahjouei S, Ansari S, Pourmotabbed T and Zand R
4. *Śródbłonek - niedoceniany organ. 1. budowa i rola w procesach fizjologicznych* - P. Trojan, M. Janik, M. Przybyło
5. *Physiology of the endothelium* - H. F. Galley, N. R. Webster
6. *Ocena czynności śródbłonna naczyniowego — gdzie jesteśmy, dokąd zmierzamy?* - Karolina Obońska, Zofia Grąbczewska, Jacek Fisz
7. *Oddziaływanie wybranych czynników chemicznych na właściwości biomechaniczne oraz potencjał do reendotelializacji tkanek kolagenowych przeznaczonych do zastosowań w inżynierii tkankowej* - Małgorzata Morenc
8. *Modulation of Serum Adropin Levels by Isoproterenol-Induced Acute Myocardial Infarction in Normal and Obese Male Albino Rats* - Sherif Wagih Mansour¹, Ali Khalil Ali Asalah, Mai M Hasan and Sara G Seada
9. *Elevated adropin: A candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I* - Suna Aydin, Tuncay Kuloglu, Suleyman Aydin, Mehmet Kalayci, Musa Yilmaz, Tolga Çakmak, Mehmet Nesimi Eren
10. *VEGF jako czynnik angiogeny, neurotroficzny i neuroprotektoryjny* - Magdalena Namiecińska, Katarzyna Marciniak, Jerzy Z. Nowak.
11. *Adropin: a hepatokine modulator of vascular function and cardiac fuel metabolism* - Bellina A. S. Mushala and Iain Scott
12. *Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes* - Suleyman Aydin, Tuncay Kuloglu, Suna Aydin, Mehmet Nesimi Eren, Musa Yilmaz, Mehmet Kalayci, Ibrahim Sahin, Nevin Kocaman, Cihan Cital, Yalcin Kendir
13. *Adropin - A Novel Biomarker of Heart Disease: A Systematic Review Article* - Yosae S, Soltani S, Sekhavati E, Jazayeri S.
14. *Salusins and adropin: New peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis* - L. Niepolski, A. Grzegorzewska

Dziękujemy za uwagę!

