

Streszczenie w języku polskim

Celem rozprawy doktorskiej była kompleksowa ocena zależności występujących pomiędzy stężeniem osteoprotegeryny (OPG) i ligandu aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (RANKL) zarówno w surowicy, jak i w kości zbitej oraz gąbczastej a masą, gęstością mineralną i właściwościami biomechanicznymi kości udowej u szczurów w modelu eksperymentalnej przewlekłej choroby nerek (PChN).

Badania przeprowadzono na czterotygodniowych samcach rasy Wistar, u których eksperymentalną PChN wywołano na drodze subtotalnej nefrektomii. Po miesiącu i 3 miesiącach od przeprowadzenia zabiegu zwierzęta zostały uśpione, materiał biologiczny został pobrany i zabezpieczony. Parametry biochemiczne oraz stężenia PTH, OPG i RANKL oznaczono za pomocą metod immunoenzymatycznych. Kości udowe zostały zważone, zmierzono ich gęstość mineralną metodą Archimedesesa, a następnie poddano testom biomechanicznym. Mikroarchitektura kości została oceniona za pomocą μ CT. W tkance kostnej oceniona została także ekspresja genów: receptora dla PTH (PTH1R) oraz czynnika transkrypcyjnego ATF4. Ponadto przeprowadzono szczegółową analizę, w jakim stopniu zmiany stężeń OPG, RANKL, PTH oraz ekspresja genów szlaku PTH1R/ATF4 korelują ze zmianami właściwości biomechanicznych, masą i gęstością mineralną kości udowej.

Wykazano, że zabieg subtotalnej nefrektomii prowadzi do wzrostu stężenia klasycznych markerów niewydolności nerek: kreatyniny i azotu mocznikowego, stężenia PTH oraz łagodnej hipokalcemii. Podczas progresji PChN stężenie RANKL i stosunek RANKL/OPG ulega redukcji w trzecim miesiącu po zabiegu subtotalnej nefrektomii w obu analizowanych częściach kości w porównaniu do zwierząt kontrolnych. Zarówno stężenie RANKL, jak i stosunek RANKL/OPG pozostają w ujemnej relacji ze stężeniem PTH. Równocześnie dochodzi do aktywacji zależnego od PTH anabolicznego szlaku PTH1R/ATF4 w kościach zwierząt z PChN, który również jest odwrotnie skorelowany ze stężeniami RANKL i stosunkiem RANKL/OPG głównie w kości gąbczastej. Aktywacja anabolicznej ścieżki sygnałowej zależnej od endogennego PTH i niski stosunek RANKL/OPG korzystnie wpływa na właściwości biomechaniczne kości zbitej, podczas gdy kość gąbczasta staje się sztywniejsza i mniej elastyczna. Ponadto, aktywacja szlaku PTH/PTH1R/ATF4 i redukcja RANKL/OPG jest powiązana z przyrostem masy i gęstością mineralną kości udowej młodych, intensywnie rosnących szczurów z PChN.

Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają rolę układu RANKL/OPG w procesie przebudowy kości młodych szczurów z eksperymentalną PChN. Aktywacja zależnego od endogennego PTH anabolicznego szlaku PTH1R/ATF4 oraz redukcja stężenia RANKL i

stosunku RANKL/OPG w obu analizowanych częściach kości jest powiązana z przyrostem masy i gęstości kości mineralnej, a także poprawą właściwości biomechanicznych kości zbitych szczurów z PChN. 65

Streszczenie w języku angielskim

The aim of the doctoral dissertation was to evaluate the association between osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANKL) concentrations in serum and bone homogenates and femur weight, volumetric bone mineral density (vBMD) and biomechanical properties of bone in experimental model of chronic kidney disease (CKD).

Studies were conducted on male, four-weeks Wistar rats with CKD induced by subtotal nephrectomy. After one and three months after the surgery, the animals were sacrificed, the biological material was collected. Biochemical parameters and concentrations of parathyroid hormone (PTH), OPG and RANKL were determined using immunoenzymatic methods (ELISA). Left femurs were weighted, their mineral density was measured using the Archimedes method and then were subjected to biomechanical tests. The bone microarchitecture was evaluated using μ CT. The expression of parathyroid hormone 1 receptor (PTH1R) and activating transcription factor 4 (ATF4) genes in the bone tissue was also determined. In addition, detailed correlations were analyzed between OPG, RANKL and PTH concentrations, gene expression of PTH1R and ATF4 and changes in biomechanical properties of the left femur.

It has been demonstrated that subtotal nephrectomy leads to elevated serum creatinine and blood urea nitrogen values, hyperparathyroidism and hypocalcemia. During CKD development, the concentration of RANKL and RANKL/OPG ratio was significantly decreased three months after subtotal nephrectomy in both bone regions in comparison to control animals. Both the RANKL concentration and the RANKL/OPG ratio remain in a negative relation to the PTH level. In CKD animals, we observed the inverse associations between PTH and RANKL, as well as between PTH and the RANKL/OPG ratio in both bone regions. Simultaneously, the PTH-dependent activation of the anabolic PTH1R /ATF4 pathway is activated in the bones of CKD animals, which is also inversely correlated with RANKL concentrations and RANKL/OPG ratio mainly in the trabecular bone. The activation of anabolic, PTH-dependent pathway and the low RANKL/OPG ratio beneficially affect biomechanical properties of the cortical bone, while the trabecular bone becomes stiffer and less elastic. Additionally, the activation of the anabolic PTH1R/ATF4 pathway and reduction

in RANKL/OPG ratio is associated with an increase of relative femoral weight and vBMD in young, intensive growing rats with CKD.

In conclusion, these results confirm that RANKL/OPG ratio play a significant role in bone remodeling process in young, intensively growing rats with experimental CKD. The activation of PTH-dependent anabolic PTH1R/ATF4 pathway and the decrease in RANKL concentration and RANKL/OPG ratio is associated with increase of femoral weight, vBMD as well as with the improvement of biomechanical properties of cortical bone in rats with CKD.