

R.025

sRAGE E LE GLICAZIONI: BIOMARCATORI DI DANNO D'ORGANO

Dozio E.*

Scopo dello Studio:

Le glicazioni sono reazioni non enzimatiche tra zuccheri riducenti, come il glucosio, il fruttosio e i prodotti del loro metabolismo, con proteine, lipidi e acidi nucleici. La formazione dei prodotti di glicazione è abbastanza complessa, ma può essere semplificata in tre fasi: iniziale (formazione di una aldimina instabile, base di Schiff), intermedia (trasformazione in una ketoammina più stabile, prodotto di Amadori) e avanzata (formazione di prodotti di glicazione avanzata irreversibili, AGEs, a seguito di ulteriori reazioni). In specifiche situazioni caratterizzate da una aumentata disponibilità di substrati, quali l'iperglicemia tipica del diabete mellito (DM), o da un elevato stress ossidativo, presente in molteplici condizioni patologiche, gli AGEs si formano molto più velocemente. L'incremento dei livelli circolanti e l'accumulo di tali prodotti sono stati correlati ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e metaboliche nonché alle complicanze tipiche del DM (nefropatia, neuropatia, complicanze micro- e macro-vascolari). La loro misurazione può quindi essere utile come indicatore di danno e per la stratificazione del rischio (1).

L'effetto dannoso dei prodotti di glicazione è legato sia alla loro capacità di indurre modificazioni strutturali e funzionali a livello delle molecole bersaglio delle reazioni (ad esempio proteine della matrice, ormoni, enzimi, recettori, proteine circolanti come l'albumina), ma anche alla generazione di prodotti con un potenziale patogenico. Infatti, legandosi a specifici recettori di membrana ubiquitari, come il recettore per gli AGEs (RAGE), attivano la produzione di mediatori dell'infiammazione e di specie reattive dell'ossigeno che a loro volta contribuiscono al danno d'organo. Tutto ciò favorisce lo sviluppo e la progressione di diverse patologie, come l'aterosclerosi, l'obesità, l'insulino resistenza e il danno renale (2, 3).

La forma circolante del recettore RAGE (sRAGE) svolge un'importante funzione protettiva dagli effetti dannosi degli AGEs. Il suo legame agli AGEs circolanti ne riduce la disponibilità e il potenziale patogenico. Variazioni dei livelli fisiologici di sRAGE sono state osservate in diverse condizioni patologiche in associazione ad un aumento dei livelli degli AGEs e diversi studi hanno messo in evidenza il ruolo di sRAGE come biomarcatore di danno d'organo (4).

Gli AGEs e sRAGE possono essere quantificati su diversi substrati biologici mediante diversi metodi di indagine, quali i saggi immunoenzimatici, la spettroscopia a fluorescenza (che sfrutta le proprietà fluorescenti di alcuni AGEs), la cromatografia liquida ad alta prestazione e la spettrometria di massa. I prodotti di glicazione trovano già applicazione in ambito clinico-diagnostico: l'emoglobina glicata è infatti utilizzata per la diagnosi del DM e la stratificazione del rischio associato. Un altro prodotto di glicazione da poco entrato tra i parametri di laboratorio utili per la gestione del DM è l'albumina glicata. Le principali linee guida non ne parlano ancora o ne fanno solo una menzione marginale, in attesa probabilmente di studi che definiscano i valori soglia utili per l'utilizzo in routine. La capacità di riflettere la glicemia media delle ultime 2-3 settimane

precedenti il prelievo, il suo utilizzo in sostituzione dell'emoglobina glicata in tutte quelle condizioni fisiopatologiche in cui quest'ultima non è utilizzabile (gravidanza, pazienti con anemie, emoglobinopatie o con insufficienza renale) e il ruolo predittivo di complicanze micro- e macro-vascolari sono le principali caratteristiche di questo biomarcatore (5).

L'ampliamento delle conoscenze riguardanti la formazione dei prodotti di glicazione e i meccanismi patogenici ad essi associati rappresenta una via interessante da perseguire al fine sia di validare

nuovi biomarcatori sia di sviluppare nuove strategie mirate a ridurre gli effetti deleteri degli AGEs.

Bibliografia

- 1.Cho SJ, Roman G, Yeboah F et al. The road to advanced glycation end products: a mechanistic perspective. *Curr Med Chem.* 2007;14(15):1653-71.
- 2.Selvin E, Halushka MK, Rawlings AM et al. sRAGE and risk of diabetes, cardiovascular disease, and death. *Diabetes.* 2013;62(6):2116-21.
- 3.Dozio E, Vianello E, Briganti S et al. Expression of the Receptor for Advanced Glycation End Products in Epicardial Fat: Link with Tissue Thickness and Local Insulin Resistance in Coronary Artery Disease,. *Journal of Diabetes Research.* 2016;2016, (Article ID 2327341):1-8.
- 4.Dozio E, Briganti S, Delnevo A et al. Relationship between soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE), body composition and fat distribution in healthy women. *Eur J Nutr.* 2016.
- 5.Dozio E, Di Gaetano N, Findeisen P et al. Glycated albumin: from biochemistry and laboratory medicine to clinical practice. *Endocrine.* 2017;55(3):682-90