

Семаглутид способствует усилению термогенеза бежевых адипоцитов, полученных из мезенхимальных стволовых клеток подкожной жировой ткани пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Агарёва М.Ю.^{1, 2*}, Стафеев Ю.С.¹, Мичурина С.С.¹, Шестакова Е.А.³,
Томилова А.О.³, Синеекая М.С.³, Меньшиков М.Ю.¹, Парфёнова Е.В.^{1, 2},
Шестакова М.В.³

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

*amarrgo1999@gmail.com

Ключевые слова: семаглутид; мезенхимальные стволовые клетки; сахарный диабет 2 типа

Мотивация и цель: В настоящее время агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) широко используются для терапии сахарного диабета 2 типа (СД2Т). Известно, что инъекции семаглутида способствуют снижению веса и предотвращают развитие осложнений, ассоциированных с СД2Т. Семаглутид оказывает положительное влияние на различные органы и ткани, среди которых и жировая ткань (ЖТ), играющая важную роль в регуляции метаболического статуса. Активация бежевых адипоцитов приводит к повышению чувствительности к инсулину и снижению содержания глюкозы в крови, что предотвращает ожирение и СД2Т. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются важным компонентом жировой ткани, они обладают способностью дифференцироваться в адипоциты, обеспечивая самообновление и расширение ткани. При СД2Т дифференцировка МСК нарушается, что приводит к прогрессированию заболевания и развитию сопутствующих осложнений. Цель нашей работы – исследовать влияние агониста рецептора ГПП-1 семаглутида на бежевую адипогенную дифференцировку МСК ЖТ и термогенную активность полученных адипоцитов.

Методы и алгоритмы: МСК были получены из подкожной жировой ткани пациентов с СД2Т до терапии семаглутидом и спустя 6 месяцев после терапии (ИМТ>35 кг/м², длительность ожирения более 10 лет). Выделение клеток проводили согласно стандартному протоколу с использованием коллагеназы 1 типа. Дифференцировку в бежевом направлении осуществляли в течение 21 дня в присутствии адипогенных индукторов. Размер липидных капель оценивали с помощью красителя BODIPY493/503, термогенную активность – с помощью термофильного красителя ERThermAC. Экспрессию белков-маркеров адипогенеза, воспаления и бежевой дифференцировки оценивали методом иммуноблоттинга.

Результаты: Мы обнаружили, что после терапии семаглутидом количество бежевых адипоцитов в поле зрения увеличивается, что говорит об усилении

адипогенного потенциала. Также после терапии содержание мелких липидных капель в бежевых адипоцитах выше, чем в бежевых адипоцитах до терапии, кроме того, увеличивается экспрессия HSL, что говорит о более активном липолизе в адипоцитах после терапии. Экспрессия маркера воспаления RAGE снижается после терапии, а экспрессия маркера термогенеза UCP1 – увеличивается, как и термогенная активность бежевых адипоцитов, определенная с помощью термочувствительного красителя.

Выводы: Таким образом, терапия агонистом рецептора ГПП-1 семаглутидом способствуют усилению термогенной и липолитической активности бежевых адипоцитов, полученных из мезенхимальных стволовых клеток подкожной жировой ткани пациентов с СД2Т.

Финансирование: Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-15-00365.

Semaglutide enhances the thermogenesis of beige adipocytes derived from mesenchymal stem cells of subcutaneous adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus

Agareva M.^{1,2*}, Stafeev I.¹, Michurina S.¹, Shestakova E.³, Tomilova A.³, Sineokaya M.³, Menshikov M.¹, Parfyonova Ye.^{1,2}, Shestakova M.³

¹ National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

* amarrgo1999@gmail.com

Key words: semaglutide, mesenchymal stem cells, type 2 diabetes mellitus

Motivation and Aim: Currently, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are widely used for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Semaglutide injections are known to promote weight loss and prevent the development of complications associated with T2DM. Semaglutide has a positive effect on various organs and tissues, including adipose tissue (AT), which plays an important role in the regulation of metabolic status. Activation of beige adipocytes leads to increased insulin sensitivity and decreased blood glucose, which prevents obesity and T2DM. Mesenchymal stem cells (MSC) are an important component of adipose tissue; they have the ability to differentiate into adipocytes, ensuring self-renewal and tissue expansion. In T2DM, MSC differentiation is impaired, which leads to disease progression and the development of associated complications. The purpose of our work is to investigate the effect of the GLP-1 receptor agonist semaglutide on the beige adipogenic differentiation of AT MSCs and the thermogenic activity of the resulting adipocytes.

Methods and Algorithms: MSCs were obtained from the subcutaneous adipose tissue of patients with T2DM before therapy with a GLP-1 receptor agonist, and 6 months after therapy from repeated biopsies of the subcutaneous adipose tissue of the same patients (BMI>35 kg/m², duration of obesity more than 10 years). Cells were isolated according to a standard protocol using type 1 collagenase. Differentiation in the beige direction was carried out for 21 days in the presence of adipogenic inducers. The size of lipid

droplets was assessed using the BODIPY493/503 dye, and thermogenic activity was assessed using the thermophilic dye ERThermAC. The expression of protein markers of adipogenesis, inflammation and beige differentiation was assessed by immunoblotting.

Results: We found that after treatment with semaglutide, the content of beige adipocytes in the visual field increases, which indicates an increase in adipogenic potential. Also, after therapy, the content of small lipid droplets in beige adipocytes is higher compared to adipocytes before therapy, as is the expression of HSL, which indicates more active lipolysis in adipocytes after therapy. The expression of the inflammatory marker RAGE decreases after therapy, and the expression of the thermogenic marker UCP1 increases, as does the thermogenic activity of beige adipocytes, determined using a thermophilic dye.

Conclusion: Thus, therapy with the GLP-1 receptor agonist semaglutide enhances the thermogenic and lipolytic activity of beige adipocytes obtained from mesenchymal stem cells of subcutaneous adipose tissue of patients with T2DM.

Funding: The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00365.