

Received: 2016.04.12
Accepted: 2017.03.22
Published: 2017.07.30

Receptor węglowodorów aromatycznych (AhR) i jego endogenny agonista – siarczan indoksyłu w przewlekłej chorobie nerek*

Aryl hydrocarbon receptor (AhR) and its endogenous agonist – indoxyl sulfate in chronic kidney disease

Tomasz Kamiński, Małgorzata Karbowska, Dariusz Pawlak

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Siarczan indoksyłu (IS, indoxyl sulfate) jest końcowym produktem degradacji tryptofanu szlakiem indolowym. U pacjentów z upośledzoną funkcją nerek obserwuje się wyraźnie wyższe osoczowe i tkankowe stężenia tego związku. Mimo silnego wiązania z białkami osocza, pozostała wolna frakcja IS wykazuje wiele działań biologicznych związanych m.in. z generowaniem stresu oksydacyjnego, aktywacją szlaków sygnałowych związanych z NF-κB, białkiem p53, STAT3, TGF-β oraz Smad2/3. IS jest czynnikiem nasilającym proces zapalny, wykazuje działanie nefrotoksyczne, wpływa także na funkcjonowanie układu krążenia. Jego wysokie stężenia powiązane są z incydentami sercowo-naczyniowymi, które znacznie częściej występują u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Badania dotyczące oceny mechanizmów, które leżą u podstaw wysokiej reaktywności IS oraz jego skutków biologicznych wskazały, że związek jest agonistą receptora węglowodorów aromatycznych (AhR). Odgrywa ważną rolę w utrzymaniu homeostazy ustrojowej. Za sprawą dużej aktywności transkrypcyjnej AhR istnieje pula genów, przez które jego ligandy mogą wywoływać różne skutki biologiczne. W pracy opisano rolę IS jako liganda receptora AhR w nadmiernej jego kumulacji w przewlekłej chorobie nerek.

Słowa kluczowe:

siarczan indoksyłu • przewlekła choroba nerek • AhR • toksyny mocznicowe • dioksyny

Summary

The indoxyl sulfate (IS, indoxyl sulphate) is the end product of dietary tryptophan degradation by indole pathway and significantly higher serum and tissue concentrations of this compound is observed in patients with impaired renal function. Despite the high albumin binding affinity, the remaining free fraction of IS has a number of biological effects related to the generation of oxidative stress and activation of signaling pathways related to NF-κB, p53 protein, STAT3, TGF-β and Smad2/3. IS induces the inflammatory process, exerts nephrotoxic activity and is also a factor impairing the cardiovascular system. Its high concentrations are associated with the occurrence of cardiovascular incidents, whose frequency is significantly higher in patients with chronic kidney disease. Evaluation of the mechanisms that underlie the high reactivity of indoxyl sulfate and its biological effects showed that this compound is an agonist of the aryl hydrocarbon receptor (AhR). This receptor plays an important role in maintaining homeostasis. Moreover, AhR exerts high transcriptional activity, so ligands of

*Praca została sfinansowana przez Krajowy Naukowy Ośrodek Wiodący w Białymstoku – numer projektu: 35/KNOW/2013.



Keywords:	this receptor may exert different biological effects. The following paper describes the role of indoxyl sulfate as AhR ligand in the context of the excessive accumulation, which appears as one of the symptoms associated with chronic kidney disease. indoxyl sulfate • chronic kidney disease • AhR • uremic toxins • dioxins.
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1244021
DOI:	11.1111/1111.1111
Word count:	5295
Tables:	–
Figures:	2
References:	75

Adres autora: prof. dr hab. Dariusz Pawlak, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2C; 15-089 Białystok; e-mail: dariuszpawlak@poczta.onet.pl

Wykaz skrótów: ACE2 – angiotensyna II, AHR – receptor węglowodorów aromatycznych, AhRNT – białko translokujące AhR, Ang-(1-7) – angiotensyna 1-7, DETC – dendrytyczne epidermalne limfocyty T, eNOS – endotelialna syntaza tlenu azotu, EPO – erytropoetyna, HIF-1 – czynnik indukowany hipoksją 1, HUVEC – komórki śródbłonkowej ludzkiej żyły pępowinowej, ILC – naturalne komórki limfoidalne, IS – siarczan indoksyli (indoxyl sulfate), MasR – MAS receptor, MCP-1 – białko chemotaktyczne monocytów, NADPH – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy, NO – tlenek azotu, PCB – polichlorowane bifenylo, PCDD – polichlorowane dibenzo-p-dioksyny, PChN – przewlekła choroba nerek, PS – fosfatydyloseryna, RFT – reaktywne formy tlenu, Sirt1 – sirtuina 1, TCDD-2,3,7,8 – tetrachlorodibenzodioksyna, TF – czynnik tkankowy, TRP – tryptofan, VEGF – śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń, VSMC – komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych, XRE – element odpowiedzi na ksenobiotyki.

SIARCZAN INDOKSYLU JAKO TOKSYNA MOCZNICOWA

Siarczan indoksyli (IS, indoxyl sulfate) powstaje w organizmie w wyniku przemian metabolicznych tryptofanu. Enzymem, który inicjuje proces jego metabolizmu jest tryptofanaza (TnaA) syntetyzowana przez bakterie *Escherichia coli* wchodzące w skład flory jelitowej. W ten sposób w świetle przewodu pokarmowego tryptofan ulega przemianie do indolu. Następnie indol, po wchłonięciu do krwi, jest transportowany do wątroby, gdzie podlega I fazie biotransformacji pod wpływem izoenzymu CYP2E1 tworząc 3-hydroksyindol (indoksyli). Dzięki złożonemu procesowi sulfonowania, pod wpływem enzymów z rodziny sulfotransferaz, w wątrobie powstaje produkt końcowy - siarczan indoksyli (IS) [73]. Istotnym czynnikiem biologicznym warunkującym endogenne wytwarzanie IS jest podwyższona wartość pH w świetle jelita, co zapewnia odpowiednią aktywność enzymatyczną tej tryptofanazy [43]. IS jest związkiem o masie 212 Da, o dużej (około 90%) zdolności wiązania za pomocą sił van der Waalsa z poddomeną IIIa w strukturze albumin osocza [17,19]. W warunkach fizjologicznych IS podlega wydzielaniu kanalikowemu, podczas którego główną rolę pełnią transportery anionów organicznych (OATs) [36]. Podczas przewlekłej choroby nerek (PChN) w wyniku toczącego się procesu chorobowego i postępującej utraty funkcji nefronów dochodzi do przeładowania systemów przENOŚNIKOWYCH i kumulacji IS w organizmie. Zjawisko to jest sprzężone

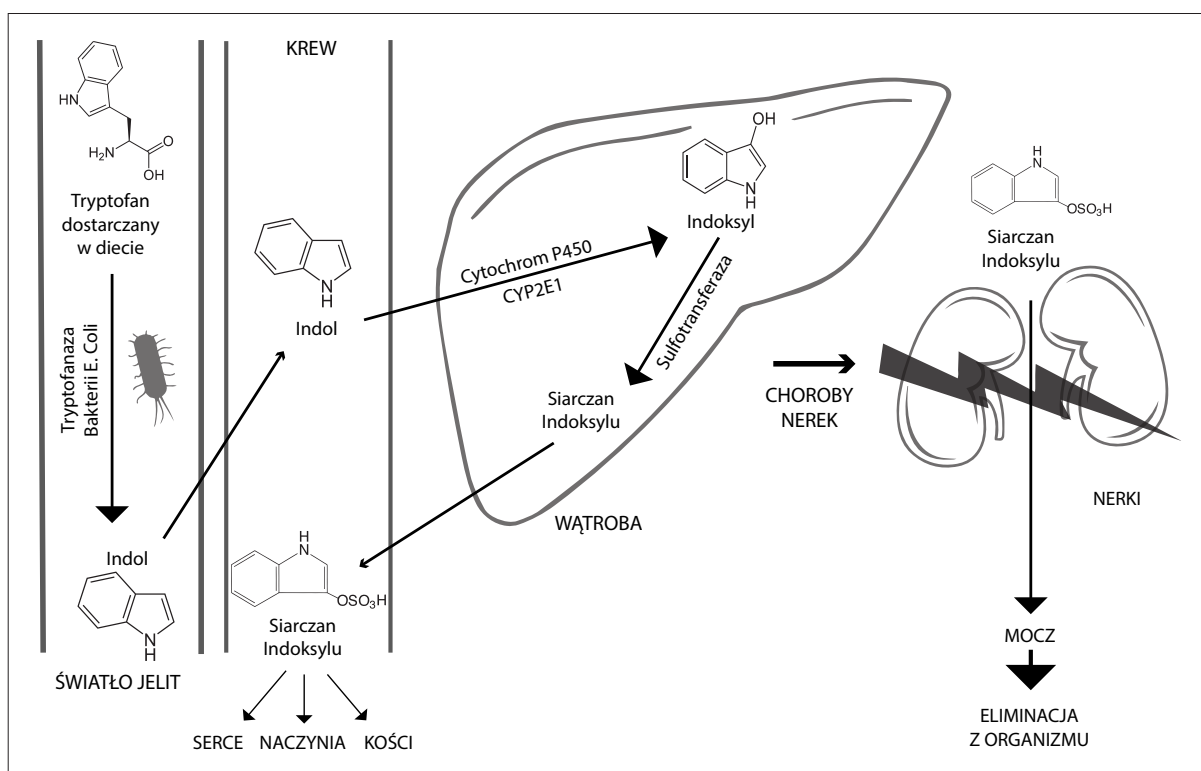
z hamowaniem transporterów OAT, zwiększając stężenia tego związku w nerkach i nasilając jego toksyczne działania. Mimo wysokiego powinowactwa do białek osocza IS jest jedną z najbardziej aktywnych chemicznie oraz biologicznie toksyn mocznicowych, która działa destrukcyjnie na komórki już w stężeniu, jakie jest osiągnięte w początkowych stadiach przewlekłej choroby nerek. Brak skutecznej eliminacji tej toksyny mocznicowej z organizmu powoduje jej kumulację, co powoduje wzrost osoczowego stężenia: z 2 μM (~0,5mg/L) w stanie zdrowia, do około 100 μM (30mg/L) u pacjentów z upośledzoną funkcją wydalniczą nerek [64,67].

Wysokie stężenie IS jest dodatnio skorelowane z nasileniem licznych stanów patologicznych, w tym indukcją stresu oksydacyjnego, procesu zapalnego, czy aktywacją szlaków sygnałowych związanych z NF- κ B, białkiem p53, STAT3, TGF- β oraz Smad2/3 [60]. Zmianom tym często towarzyszą zaburzenia układu krążenia, zwłóknienie serca, kalcyfikacja tętnic, osteodystrofia oraz postępująca utrata funkcji nerek ze współistniejącym zwłóknieniem śródmiąższowym [2,3,45]. IS jest jedną z głównych toksyn mocznicowych potęgujących efekt „błędne koła choroby nerek”. IS przez fosforylację NF- κ B p65 zwiększa ekspresję białek p21 i p53 [53]. Jednocześnie obserwuje się uwalnianie TGF- β 1, chemokin MCP-1, ET-1 i osteopontyny, zwiększających aktywność biologiczną TGF- β wyrażoną stymulacją biosyntezy TIMP-1 i kolagenu [46]. Skutkiem pobudzenia przez IS opisanych wyżej szlaków jest związek

szenie obciążenia funkcjonalnych nefronów oraz postępujące uszkodzenie komórek kanalikowych, zwłóknienie śródmiąższowe i stwardnienie kłębuszków nerkowych. IS przez hamowanie szlaku zależnego od Nrf2 zmniejsza aktywność enzymatyczną białek HO-1 i NQO-1, a to powoduje wzrost poziomu reaktywnych form tlenu (RFT) [10]. Synergistyczne działanie stymulujące wytwarzanie wolnych rodników IS ujawnia się przez aktywację oksydazy NADPH wywołując wzrost wewnątrzkomórkowego wytwarzania H_2O_2 , HO^\cdot i O_2^\cdot . Działanie prooksydacyjne IS jest nasilone także w wyniku hamowania wytwarzania glutationu, będącego głównym nieenzymatycznym układem oksydo-redukcyjnym zapobiegającym utlenianiu reszt tiolowych do sulfonowych w strukturze białek [24]. Stymulacja aktywności cytokin prozapalnych (głównie IL-10) wywołuje zwłóknienie mięśnia sercowego i jego remodeling, a także indukuje powstawanie patologicznych zgrubień w ścianach tętniczych. Przez zwiększenie oporności osteoblastów na parathormon, IS nasila osteodystrofię ze zmniejszonym obrotem kostnym [26]. Istotnym czynnikiem jest niedostateczna skuteczność terapii nerkozastępczej wobec kumulacji IS. Pomimo stosowanych różnych technik dializacyjnych stężenie siarczanu indoksyłu nie powraca do wartości osób zdrowych [29]. Zasadniczą przeszkodą w usunięciu IS za pośrednictwem dializy jest duża zdolność wiązania IS z białkami osocza. Wielkość albumin wiążących IS wynosi 66,5 kDa, podczas gdy współczesne techniki dializacyjne pozwalają na eliminację cząstek o wielkości nieprzekraczającej 20 kDa [20].

RECEPTOR AhR – RECEPTOR ODKRYTY NA NOWO

Receptor węglowodorów aromatycznych (AhR, dioxin receptor), to aktywowany obecnością liganda czynnik transkrypcyjny o strukturze bHLH – heliks-pętla-heliks. Jest zaangażowany w procesy biologicznej detoksykacji ksenobiotyków [8,14]. W stanie spoczynku występuje w cytoplazmie jako nieaktywny kompleks z chaperonem białkowym, zapobiegając nieprawidłowym zmianom ingerującym w strukturę łańcucha polipeptydowego [21]. Po przyłączeniu do cytoplazmatycznego kompleksu aktywnego liganda, który wymusza odłączenie z AhR białek opiekuńczych (HSP90 chaperon) oraz białka fuzyjnego XAP2 (XAP2 fusin protein), które w spoczynku uniemożliwiają przeniesienie sygnału. Następnie połączona struktura AhR-ligand dimeryzuje z jądrowym białkiem translokującym ARNT (AhRNT – nuclear translocator) i przemieszcza się do jądra. Nowo powstała chimera AhR-ARNT rozpoznaje sekwencję XRE (xenobiotic responsive element – element odpowiedzi na ksenobiotyki) w strukturze łańcucha DNA [15]. Pobudzenie XRE reguluje procesy detoksykacji, kancerogenezy oraz powstawania i modulowania procesu zapalnego [28]. Patel i wsp. wykazali, że pobudzenie AhR może być czynnikiem regulatorowym dużej liczby genów z pominięciem bezpośredniego wiązania się z XRE, co może znacznie przyspieszać odpowiedź organizmu, w której pośredniczy AhR [56].



Ryc. 1. Metabolizm tryptofanu - szlak indolowy zależny od bakterii *E. coli* prowadzący do powstania siarczanu indoksyłu



Wśród ligandów tego receptora wyróżnia się toksyny charakterystyczne dla przemysłu, np. chlorowane węglowodory aromatyczne (2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxynę - TCDD), policykliczne węglowodory aromatyczne i polichlorowane bifenyle, które przez wiele lat były uznawane za jedynych agonistów tego receptora, a obecnie znane są liczne związki mogące łączyć się z AhR [48]. Szeroko rozpowszechnioną grupą egzogennych agonistów AhR są związki flawonoidowe – resweratrol i kwercetyna oraz kurkuma [47]. Ponadto wyróżniono substancje pochodzenia roślinnego (apigenina, genisteina, emodyna, diosmina, czy galangina), które wykazują właściwości agonistyczne wobec AhR jedynie w określonych liniach komórkowych (ludzkiej MCF-7 i mysich Hepa-1, HepG2), co może świadczyć o niewielkich różnicach w strukturach ludzkich i mysich AhR [75]. Jednym z endogennych agonistów tych receptorów, oprócz eikozanoidów i bilirubiny, jest także siarczan indoksyli [9,59]. Wykazano, że podczas przebiegu żółtaczki stężenie bilirubiny jest na tyle wysokie, że dochodzi do aktywacji receptorów AhR, co dowodzi możliwości aktywowania AhR bez udziału czynników egzogennych [7].

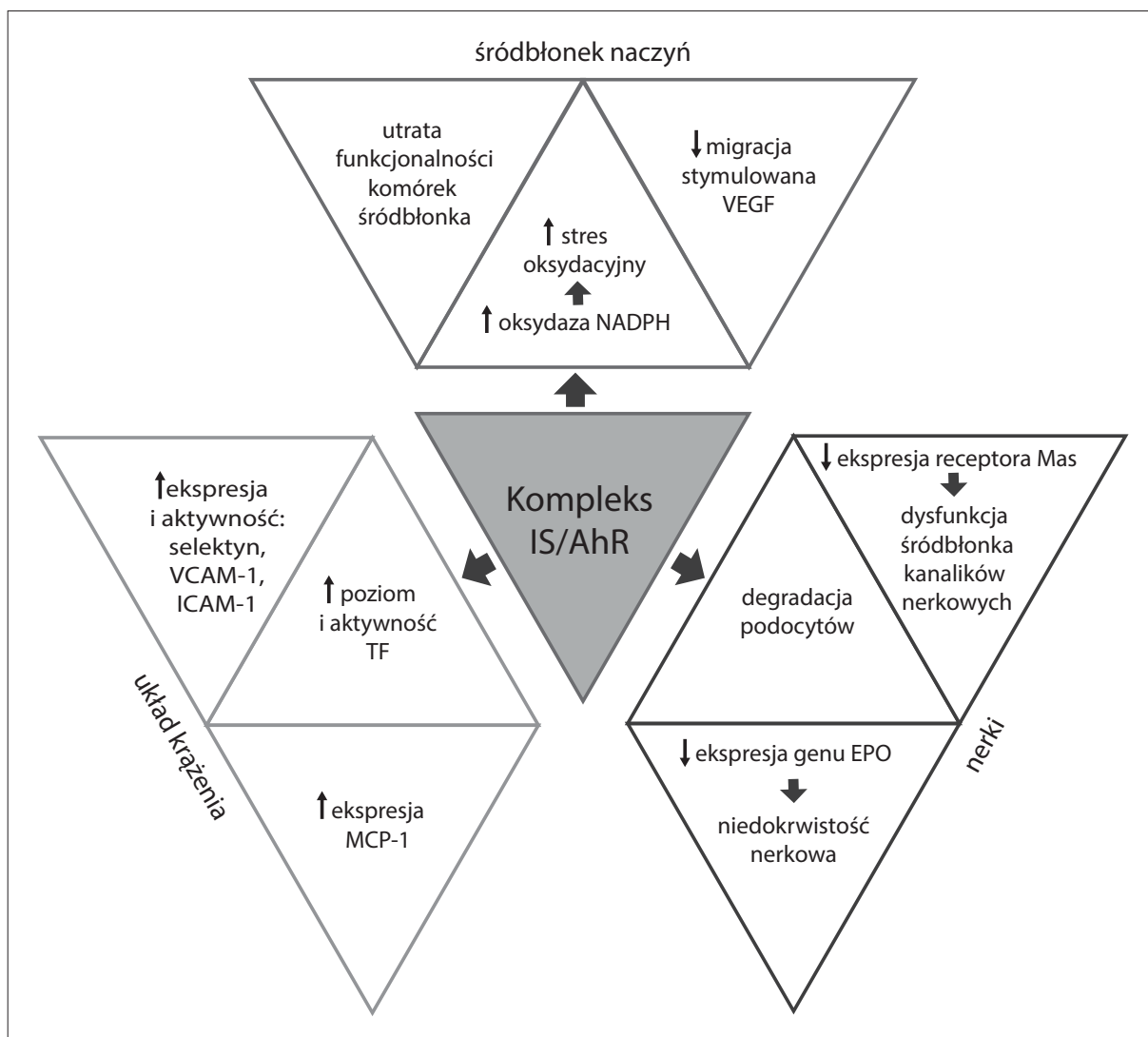
Do podstawowych skutków biologicznych wywołanych aktywacją AhR należy regulacja ekspresji genów charakterystycznych dla metabolizmu ksenobiotyków (faza I i II), takich jak: CYP1A1/2, CYP1B1, UGT1A1/6 oraz SULT1A1 [11]. Biologiczne działanie AhR nie sprowadza się wyłącznie do negatywnych skutków, a jego udział w zachowaniu homeostazy jest niezwykle istotny. Utworzony kompleks AhR-ligand jest zaangażowany w modulowanie procesu odpowiedzi zapalnej, proliferacji komórek i aktywności układu immunologicznego, w tym różnicowania komórek T w kierunku Th17 [68]. AhR pełni funkcję immunoregulacyjną w klasycznych $\alpha\beta$ i $\gamma\delta$ komórkach T, a według ostatnich badań również w dendrytycznych epidermalnych limfocytach T (DETC) [34]. Obecność aktywnego kompleksu receptora AhR jest także niezbędna do prawidłowej angiogenezy w wątrobie, choć jest to czynnik będący mediatorem działania hepatotoksycznego ksenobiotyków [69]. Duża aktywność receptorów AhR wpływa także na procesy powiązane z rozrodczością i rozwojem płodu. Ich pobudzenie aktywuje procesy owulacji i folikulogenezy w modelu mysim [6]. Duża aktywność AhR została skorelowana z częstszym występowaniem zmian teratogennych w modelu zwierzęcym. Ponadto AhR warunkuje zależną od proteasomów degradację receptorów hormonów steroidowych (głównie estrogenów), a także uczestniczy w odpowiedzi komórkowej na promieniowanie UVB, co uwidocznia duży wpływ aktywowanego receptora AhR na organizm [1].

ASPEKTY BIOLOGICZNE KOMPLEKSU IS – AhR

Istnieją istotne różnice międzygatunkowe związane z biologicznym skutkiem stymulacji AhR przez IS. W badaniach z wykorzystaniem linii komórkowych hepatocytów (ludzkiej HepG2 40/6 i mysich H1L1.1c2) wykazano, że IS jest około 500-krotnie silniejszym czyn-

nikiem aktywującym transkrypcję genów w wyniku stymulacji AhR w komórkach ludzkich, niż w analogicznych liniach komórkowych pochodzenia mysiego [59]. Jest to niezwykle cenne spostrzeżenie, bowiem jednoznacznie wskazuje, że wyniki badań uzyskane w badaniach zwierzęcych modeli doświadczalnych należy interpretować z dużą ostrożnością i nie powinny być bezkrytycznie odnoszone do organizmu człowieka. Ponadto badania wykazały, że obserwowana duża toksyczność dioksyn wobec organizmu gryzoni wynika przede wszystkim z długiego okresu półtrwania aktywatorów AhR, co powoduje jego długotrwałą aktywacją [14]. Rycina 2 przedstawia główne elementy dotyczące wpływu kompleksu IS/AhR na procesy leżące u podstaw zachowania homeostazy organizmu.

Jednym z podstawowych skutków kumulacji IS we krwi pacjentów mocznicowych jest zaburzenie czynności śródbłonka naczyń, które powoduje rozwój zmian patologicznych w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Konsekwencją tego jest szeroko opisywana w literaturze zwiększona śmiertelność pacjentów cierpiących na PChN z powodu incydentów sercowo-naczyniowych [18]. Jako jeden z mechanizmów zaangażowanych w powstawanie tych zaburzeń wskazuje się zmiany jakie zachodzą w warstwie śródbłonkowej naczyń, które są inicjowane m.in. w wyniku aktywacji AhR przez IS [72]. W badaniach na hodowlach komórkowych HUVEC wykazano, że stymulacja AhR za pomocą 3-metylocholanreiny hamuje adhezję, migrację i proliferację komórek śródbłonka zależnie od fosforylacji p38 MAPK [33]. Zablockowanie szlaku p38 MAPK przez kompleks IS/AhR znosi odpowiedź komórek śródbłonka na stymulowanie migracji przez śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (VEGF), jak i szlak sygnałowy sfingolipidów [31]. Pobudzenie receptorów AhR zatrzymuje proces podziału komórek śródbłonka w fazie G0/G1, a ponadto użycie agonisty AhR spowodowało zahamowanie syntezy DNA przez komórki śródbłonka. Opisane skutki były w pełni odwracalne po wprowadzeniu do hodowli antagonisty AhR – alpha-NF. Potwierdzeniem tych obserwacji są wyniki eksperymentu Kopfa i wsp. [40] wskazujące, że aktywacja AhR przez ligandy środowiskowe (TCDD) hamuje wazodylatacyjną odpowiedź zależną od śródbłonka przez indukcję enzymu CYP1A1 oraz jest czynnikiem predysponującym do rozwoju nadciśnienia tętniczego [40]. Dou i wsp. zaobserwowali, że IS hamuje neowaskularyzację przez wpływ na komórki progenitorowe śródbłonka w sposób zależny od interleukiny-10 i VEGF [41]. Natomiast Koizumi i wsp. wykazali, że AhR pośredniczy m.in. w indukowanym przez IS upośledzeniu funkcji układu iNAmpt-NAD⁺-Sirt1, którego inaktywacja wywołuje dynamicznie postępującą utratą funkcjonalności komórek śródbłonka [39]. Sirtuina 1 (Sirt1) jest czynnikiem, który hamuje proces apoptozy komórek śródbłonka zainicjowany stresem oksydacyjnym. Mechanizmem leżącym u podstaw protekcyjnego działania Sirt1 jest deacetylacja czynnika transkrypcyjnego FoxO z rodziny forkhead i tym samym zapobieganie ubikwitynacji izoformy FoxO3a. Wskazano ponadto,



Ryc. 2. Wpływ powstałego kompleksu IS/AhR na organizm człowieka

że IS drastycznie zaburza równowagę NAD⁺/NADPH oraz istotnie zwiększa liczbę β-galaktozydazowoodatnych komórek, które są markerem starzenia się linii HUVEC [71]. Blokada receptora AhR przez podanie jego antagonisty α-naftoflawonu (ANF) istotnie zmniejsza opisane wyżej negatywne zmiany wewnątrzkomórkowe [1]. Watanabe i wsp. dowiedli, że AhR jest bezpośrednio zaangażowany w indukowany IS wzrost aktywności oksydazy NADPH w linii komórek HUVEC, co jest kolejnym dowodem na potencjalne synergistyczne bądź tożsame działanie obu czynników na nasilenie stresu oksydacyjnego leżącego u podstaw zaburzeń funkcji śródbłonna [72]. Identyčną zależność wykazano w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych (VSMC), gdzie indukowany stres oksydacyjny nasilał proces starzenia komórek śródbłonna [49]. Istotne w zachowaniu funkcji tych komórek było użycie 3,3',4,4',5-pentachlorobifenylu (agonista receptora AhR), który obniżył wytwarzanie tlenu azotu (NO) - czynnika o działaniu wazodylatacyjnym i kardioprotekcyjnym [4]. Zgodnie z wcześniejszym

założeniem, Tumur i wsp. wykazali, że zastosowanie silnych antyutleniaczy N-acetyl-L-cysteiny i witaminy E zniósło zahamowanie wytwarzania tlenu azotu przez IS [65]. Wprowadzenie do hodowli komórkowej donora tlenu azotu - SNAP (S-nitrozo-N-acetyloopenicyloaminy) zniósło hamujący skutek siarczanu indoksyłu na migrację i formowanie się komórek linii HUVEC. Blokiowanie przez IS aktywności kinazy ERK 1/2 MAP również zostało odwrócone przez zastosowanie SNAP, co wskazuje na dotychczas nieznane zależności między siarczanem indoksyłu, a tlenkiem azotu [65]. Wywieranie przez toksyny mocznicowe, a zwłaszcza pochodne indolowe, bardzo zbliżonych jakościowo zmian w obrębie śródbłonna, pozwala skorelować aktywację receptorów AhR z osoczowym stężeniem IS [35,74].

Dioksyny (TCDD i PCB) obecne w środowisku, istotnie nasilają wytwarzanie reaktywnych form tlenu niemal we wszystkich komórkach organizmu, a zwłaszcza: w aorcie, sercu, nerkach i jest to ściśle zależne od AhR i ekspresji



CYP1A1 [58]. Istnieje hipoteza, że powstanie kompleksu IS z AhR jest czynnikiem potęgującym w sposób synergiczny powstawanie stresu oksydacyjnego. Za pomocą badań fluorymetrycznych wykazano, że zwiększona ekspresja genów oksydazy NADPH 4 oraz indukowane przez IS wytwarzanie wolnych form tlenu jest wyraźnie hamowane przez zastosowanie inhibitorów receptorów AhR – ANF i CH-223191. Ponadto dowiedziono, że blokada AhR w sposób zależny od dawki znosiła wzrost indukowanego przez IS białka chemotaktycznego monocytów (MCP-1) [72].

IS jest znanym czynnikiem wpływającym na układ krążenia. Nasila zarówno progresję zmian miażdżycowych, procesy kalcyfikacji ścian naczyń krwionośnych, a także w wyniku zwiększenia aktywności białka p21 i prelaminy A przyspiesza starzenie komórek mięśni gładkich, co negatywnie wpływa na sprawność tego układu [50,54].

Wpływ IS na układ hemostazy jest wielokierunkowy i bezustannie są poznawane inne mechanizmy leżące u podstaw zachowania hemostazy zależne od siarczaniu indoksyli. Utworzony kompleks IS/AhR ma bezpośredni wpływ na kaskadę krzepnięcia przez zwiększenie aktywności czynnika tkankowego, a ponad wszelką wątpliwość IS moduluje proces tworzenia się czopów czerwonych.

Receptory AhR są także zaangażowane w proces aktywacji płytek krwi, powodując ich aktywowanie i nasiloną agregację w odpowiedzi na stymulację kolagenem [44]. Lindsey i wsp. zaobserwowali, że myszy pozbawione genu kodującego obecność receptorów AhR mają obniżoną liczbę płytek krwi w obrazie morfologicznym oraz cechują się występowaniem spontanicznych krwawień [44]. IS wiążąc się z AhR zwiększa poziom, czasu półtrwania i aktywność czynnika tkankowego (Tissuefactor, TF), który z aktywowaną przez trombinę prokonwertyną w obecności jonów wapnia inicjuje proces krzepnięcia [25]. Shivanna i wsp. wykazali korelację dotyczącą stężenia IS i aktywności czynnika tkankowego w zależności od pobudzenia AhR. Zaobserwowano, że zastosowanie antagonistów AhR nasiliło procesy ubikwitynacji czynnika tkankowego i jego degradacji, co pozwoliło na hamowanie aktywności kaskady krzepnięcia [62]. Według Gao i wsp., nasilenie incydentów zakrzepowatorowych wyraźnie wiąże się z wysokim stężeniem IS [23]. Wykazano, że IS stymuluje translokację reszt fosfatydyloseryny (PS) na zewnętrzną powierzchnię błon erytrocytów, co sprzyja łączeniu się erytrocytów w agregaty czerwonych. W tym samym badaniu wskazano na zależne od stężenia siarczaniu indoksyli nasilenie rozpadu erytrocytów. Zwiększenie stężenia jonów wapnia w krwinkach czerwonych było bezpośrednią przyczyną ich hemolizy. Wiele danych literaturowych wskazuje, że receptory AhR pośredniczą w wywoływanych przez IS zmianach ekspresji i aktywności czynników adhezyjnych E-selektyny, P-selektyny, VCAM-1 oraz ICAM-1 [32,66]. Zwiększenie ekspresji E-selektyny powoduje przejście leukocytów z etapu toczenia się (rolling) do etapu ich ścisłej adhezji do ściany naczyń [42]. IS

także za pośrednictwem receptora AhR indukuje ekspresję białka MCP-1, które jest głównym czynnikiem chemotaktycznym warunkującym migrację i infiltrację monocytów i makrofagów [16]. Wykazano, że obecność agonisty AhR, 3-metylocholanreiny hamowała adhezyjny szlak sygnałowy zależny od kinazy ogniskowo-adhezyjnej FAK [59]. Carreira i wsp. dowiedli, że AhR pełni istotną rolę w różnicowaniu się kardiomiocytów [12]. Należy także zaznaczyć, że receptor AhR jest czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję genów podstawowych dla kardiogenezy, a stymulacja AhR przez TCDD w modelu zwierzęcym powodowała zmniejszenie zarówno suchej masy mięśnia sercowego, jak i zwiększenie zawartości procentowej miozyny w strukturze serca [70]. Zwrócono uwagę na powiązanie AhR z czynnikiem transkrypcyjnym NKH2.5, a także zachowaniem bilansu energetycznego rozwijających się komórek mięśnia sercowego u ssaków. Powyższe dane wskazują na bardzo prawdopodobne istnienie dotąd niezbadanych powiązań między aktywnością AhR a działaniem IS na układ sercowo-naczyniowy.

Wysokie stężenie IS w osoczu jest jednym z czynników potęgujących zmiany funkcjonalne w kłębuszkach nerkowych prowadząc do progresji przewlekłej choroby nerek. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że zwiększona kumulacja IS przyczynia się do postępującego stwardnienia kłębuszków nerkowych i zmian w cewkach nerkowych [38,52]. Egzogenny agonista AhR-TCDD podana szczurom powodowała początkowo rozszerzenie naczyń miedniczki i kielichów nerkowych, a następnie zanik struktury miąższu nerki. TCDD była odpowiedzialna za hamowanie różnicowania oraz zanik zdolności regeneracyjnych nefronów. Można zatem przypuszczać, że IS w wyniku aktywacji receptorów AhR prowadzi do postępującej utraty funkcji nerek, która rozpoczyna schemat „błędne koła choroby nerek”. Uzupełnieniem tej hipotezy były badania przeprowadzone przez Ichii i wsp., którzy wykazali, że IS aktywując AhR umiejscowione w komórkach podocytów, powodował ich degradację [37]. Podocyty, które są wysoko wyspecjalizowaną komórką nabłonka w kłębuszku nerkowym, pełnią podstawową funkcję w procesie filtracji, mogą być zaangażowane w postępujące pod wpływem kompleksu IS/AhR uszkodzenie kłębuszków nerkowych [37].

Dotychczas odkryto prawie 30 genów związanych z funkcjonowaniem nefronów, których ekspresja uległa istotnym zmianom pod wpływem kompleksu IS/AhR. Chroniczna ekspozycja na IS spowodowała obniżenie ekspresji zarówno białek kolagenowych, jak też integrin. Zmianom tym towarzyszyło istotne zwiększenie stężenia wimentyny, która należy do markerów uszkodzenia podocytów [30]. IS jest czynnikiem, który hamuje ekspresję receptora Mas na drodze szlaku zależnego od kompleksu OAT3/AhR/Stat3. Receptor Mas łącząc się z metabolitem angiotensyny II – angiotensyną (1-7) powoduje rozkurcz naczyń krwionośnych, osłabia proces zapalny w obrębie proksymalnych kanalików nerkowych i zmniejsza ich zwłóknienie, co stanowi o jego

nefroprotektoryjnej aktywności [22,57]. Niedostateczny poziom ekspresji receptora Mas prowadzi do dysfunkcji śródbłonka kanalików nerkowych, wywołując m.in. wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Kompleks ACE2/Ang-(1-7)/MasR wykazuje protekcyjną aktywność wobec nefronów, która jest istotnie osłabiana przez duże stężenia IS [63]. Zauważono, że między nowo powstałym kompleksem IS/AhR, a czynnikiem Stat3 dochodzi do interakcji na poziomie translokacji do wnętrza jądra, co bezpośrednio wpływa na regulację genu receptora Mas [56]. Udowodniono także istnienie szlaku bezpośredniego modyfikowania aktywności genu receptora Mas przez aktywowany AhR bez udziału Stat3. Pobudzenie AhR indukuje wzrost stężenia TGD-β1 w komórkach kanalików proksymalnych [51]. Jednocześnie z hamowaniem receptora Mas, IS hamuje aktywność endotelialnej syntazy tlenu azotu (eNOS) w kanalikach nerkowych. Rezultatem tego działania jest obecność szlaku powodującego nasilenie stresu oksydacyjnego, co przyczynia się do powstania deficytu tlenu – niezbędnego do prawidłowego metabolizmu komórek [55]. Powyższe dane wskazują na teoretyczne podstawy do podjęcia prób farmakologicznej redukcji stężenia IS lub blokowania jego skutków w wyniku hamowania aktywności AhR w terapii przewlekłej choroby nerek.

Istnieją liczne dowody, że kompleks IS/AhR hamuje proces aktywacji transkrypcji czynnika HIF-1 (hypoxia inducible factor-1), co prowadzi do redukcji ekspresji genu erytropoetyny (EPO) [5]. HIF-1 jest czynnikiem transkrypcyjnym zależnym od stężenia i dostępności tlenu w środowisku komórki. Podstawowymi funkcjami biologicznymi HIF-1 są: stymulowanie proliferacji, wydłużenie czasu przeżycia komórek, angiogeneza i regulacja metabolizmu glukozy [27]. Zahamowanie tego procesu powoduje obniżenie syntezy EPO, co może być czynnikiem rozwoju niedokrwistości pochodzenia nerkowego. Potwierdzeniem tych obserwacji są wyniki badań doty-

czących wpływu pobudzenia AhR przez IS na aktywność genu *Nox4*, którego rolą jest prawdopodobnie rola czynnika regulującego syntezę erytropoetyny w korze nerek [61]. Casado i wsp., jednoznacznie wskazali na zaangażowanie AhR w proces hematopoezy [13]. W badaniach z użyciem myszy z knock-outem genetycznym alleli genów AhR udowodniono, że receptory te pełnią rolę w utrzymaniu prawidłowego przebiegu cyklu komórkowego oraz balansu między procesami proliferacji i okresu spoczynku macierzystej komórki hematopoetycznej [48]. Kwestią dyskusyjną pozostaje wpływ aktywacji AhR na zwiększenie stabilności łańcuchów DNA, co może obniżyć liczbę mutacji w jego strukturze.

PODSUMOWANIE

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie siarczany indoksyli (IS) istotnie wzrasta. Kumulacja tego związku nasila stres oksydacyjny, istniejący stan zapalny oraz znacząco przyspiesza utratę funkcji nefronów. W ostatnich latach udowodniono agonistyczne właściwości IS wobec receptorów AhR. Aktywacja receptorów AhR objawia się wieloma skutkami biologicznymi, których większość koreluje z wcześniej poznanymi właściwościami IS. Wskazuje to na istotną rolę powstałego kompleksu receptor-ligand w przebiegu PChN, a zwłaszcza wpływu kumulacji toksyn mocznicowych na funkcję nerek i układu sercowo-naczyniowego. Powstały kompleks IS/AhR wpływa na podstawowe szlaki sygnałowe komórki modulując tym samym liczne procesy metaboliczne. Uwzględniając opisaną wyżej reaktywność chemiczną oraz biologiczną IS nie można wykluczyć, że hamowanie aktywności kompleksu IS/AhR może spowodować redukcją licznych zaburzeń towarzyszących PChN. Niewątpliwie uzyskane dane dotyczące wpływu IS na organizm wymagają dalszych badań i mogą stanowić ważne uzupełnienie w rozumieniu chorób współtowarzyszących chorobom nerek, jak i samej PChN.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abel J., Haarmann-Stemmann T.: An introduction to the molecular basics of aryl hydrocarbon receptor biology. *Biol. Chem.*, 2010; 391: 1235-1248
- [2] Adelibieke Y., Shimizu H., Muteliefu G., Bolati D., Niwa T.: Indoxyl sulfate induces endothelial cell senescence by increasing reactive oxygen species production and p53 activity. *J. Ren. Nutr.*, 2012; 22: 86-89
- [3] Adijiang A., Shimizu H., Higuchi Y., Nishijima F., Niwa T.: Indoxyl sulfate reduces klotho expression and promotes senescence in the kidneys of hypertensive rats. *J. Ren. Nutr.*, 2011; 21: 105-109
- [4] Andersson H., Garscha U., Brittebo E.: Effects of PCB126 and 17β-oestradiol on endothelium-derived vasoactive factors in human endothelial cells. *Toxicology*, 2011; 285: 46-56
- [5] Asai H., Hirata J., Hirano A., Hirai K., Seki S., Watanabe-Akanuma M.: Activation of aryl hydrocarbon receptor mediates suppression of hypoxia-inducible factor-dependent erythropoietin expression by indoxyl sulfate. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2016; 310: C142-C150
- [6] Baba T., Mimura J., Nakamura N., Harada N., Yamamoto M., Morohashi K., Fujii-Kuriyama Y.: Intrinsic function of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor as a key factor in female reproduction. *Mol. Cell. Biol.*, 2005; 25: 10040-10051
- [7] Bock K.W.: Regulation of bilirubin clearance by ligand-activated transcription factors of the endo- and xenobiotic metabolism system. *Front. Pharmacol.*, 2011; 2: 82
- [8] Bock K.W.: The human Ah receptor: hints from dioxin toxicities to deregulated target genes and physiological functions. *Biol. Chem.*, 2013; 394: 729-739
- [9] Bock K.W., Köhle C.: The mammalian aryl hydrocarbon (Ah) receptor: from mediator of dioxin toxicity toward physiological functions in skin and liver. *Biol. Chem.*, 2009; 390: 1225-1235
- [10] Bolati D., Shimizu H., Yisireyili M., Nishijima F., Niwa T.: Indoxyl sulfate, a uremic toxin, downregulates renal expression of Nrf2 through activation of NF-κB. *BMC Nephrol.*, 2013; 14: 56
- [11] Brinkman A.M., Wu J., Ersland K., Xu W.: Estrogen receptor α and



- aryl hydrocarbon receptor independent growth inhibitory effects of aminoflavone in breast cancer cells. *BMC Cancer*, 2014; 14: 344
- [12] Carreira V.S., Fan Y., Wang Q., Zhang X., Kurita H., Ko C.I., Naticchioni M., Jiang M., Koch S., Medvedovic M., Xia Y., Rubinstein J., Puga A.: Ah receptor signaling controls the expression of cardiac development and homeostasis genes. *Toxicol. Sci.*, 2015; 147: 425-435
- [13] Casado F.L., Singh K.P., Gasiewicz T.A.: Aryl hydrocarbon receptor activation in hematopoietic stem/progenitor cells alters cell function and pathway-specific gene modulation reflecting changes in cellular trafficking and migration. *Mol. Pharmacol.*, 2011; 80: 673-682
- [14] Denison M.S., Nagy S.R.: Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2003; 43: 309-334
- [15] Denison M.S., Soshilov A.A., He G., DeGroot D.E., Zhao B.: Exactly the same but different: promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor. *Toxicol. Sci.*, 2011; 124: 1-22
- [16] Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E.: Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2009; 29: 313-326
- [17] Devine E., Krieter D.H., R uth M., Jankovski J., Lemke H.D.: Binding affinity and capacity for the uremic toxin indoxyl sulfate. *Toxins*, 2014; 6: 416-429
- [18] Di Angelantonio E., Chowdhury R., Sarwar N., Aspelund T., Danesh J., Gudnason V.: Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *Br. Med. J.*, 2010; 341: c4986
- [19] Duranton F., Cohen G., De Smet R., Rodriguez M., Jankowski J., Vanholder R., Argiles A., European Uremic Toxin Work Group: Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012; 23: 1258-1270
- [20] Ellis R.J., Small D.M., Vesey D.A., Johnson D.W., Francis R., Vitetta L., Morais C.: Indoxyl sulphate and kidney disease: causes, consequences and interventions. *Nephrology*, 2016; 21: 170-177
- [21] Fisher J.M., Jones K.W., Whitlock J.P.Jr.: Activation of transcription as a general mechanism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin action. *Mol. Carcinog.*, 1989; 14: 216-221
- [22] Fressatto de Godoy M.A., Pernomian L., de Oliveira A.M., Rattan S.: Biosynthetic pathways and the role of the MAS receptor in the effects of angiotensin-(1-7) in smooth muscles. *Int. J. Hypertens.*, 2012; 2012: 121740
- [23] Gao C., Ji S., Dong W., Qi Y., Song W., Cui D., Shi J.: Indolic uremic solutes enhance procoagulant activity of red blood cells through phosphatidylserine exposure and microparticle release. *Toxins*, 2015; 7: 4390-4403
- [24] Gelasco A.K., Raymond J.R.: Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2006; 290: F1551-F1558
- [25] Gondouin B., Cerini C., Dou L., Sall e M., Duval-Sabatier A., Pletinck A., Calaf R., Lacroix R., Jourde-Chiche N., Poitevin S., Arnaud L., Vanholder R., Brunet P., Dignat-George F., Burtsey S.: Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Kidney Int.*, 2013; 84: 733-744
- [26] Hirata J., Hirai K., Asai H., Matsumoto C., Inada M., Miyaura C., Yamato H., Watanabe-Akanuma M.: Indoxyl sulfate exacerbates low bone turnover induced by parathyroidectomy in young adult rats. *Bone*, 2015; 79: 252-258
- [27] Hu C.J., Wang L.Y., Chodosh L.A., Keith B., Simon M.C.: Differential roles of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) and HIF-2 α in hypoxic gene regulation. *Mol. Cell. Biol.*, 2003; 23: 9361-9374
- [28] Huang G., Elferink C.J.: A novel nonconsensus xenobiotic response element capable of mediating aryl hydrocarbon receptor-dependent gene expression. *Mol. Pharmacol.*, 2012; 81: 338-347
- [29] Hyun H.S., Paik K.H., Cho H.Y.: p-Cresyl sulfate and indoxyl sulfate in pediatric patients on chronic dialysis. *Korean J. Pediatr.*, 2013; 56: 159-164
- [30] Ichii O., Otsuka-Kanazawa S., Nakamura T., Ueno M., Kon Y., Chen W., Rosenberg A.Z., Kopp J.B.: Podocyte injury caused by indoxyl sulfate, a uremic toxin and aryl-hydrocarbon receptor ligand. *PLoS One*, 2014; 9: e108448
- [31] Ito S., Higuchi Y., Yagi Y., Nishijima F., Yamato H., Ishii H., Osaka M., Yoshida M.: Reduction of indoxyl sulfate by AST-120 attenuates monocyte inflammation related to chronic kidney disease. *J. Leukoc. Biol.*, 2013; 93: 837-845
- [32] Ito S., Osaka M., Higuchi Y., Nishijima F., Ishii H., Yoshida M.: Indoxyl sulfate induces leukocyte-endothelial interactions through up-regulation of E-selectin. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 38869-38875
- [33] Juan S.H., Lee J.L., Ho P.Y., Lee Y.H., Lee W.S.: Antiproliferative and antiangiogenic effects of 3-methylcholanthrene, an aryl-hydrocarbon receptor agonist, in human umbilical vascular endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006; 530: 1-8
- [34] Kadow S., Jux B., Zahner S.P., Wingerath B., Chmill S., Clausen B.E., Hengstler J., Esser C.: Aryl hydrocarbon receptor is critical for homeostasis of invariant g δ T cells in the murine epidermis. *J. Immunol.*, 2011; 187: 3104-3110
- [35] Kharait S., Haddad D.J., Springer M.L.: Nitric oxide counters the inhibitory effects of uremic toxin indoxyl sulfate on endothelial cells by governing ERK MAP kinase and myosin light chain activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011; 409: 758-763
- [36] Kim Y.H., Kwak K.A., Gil H.W., Song H.Y., Hong S.Y.: Indoxyl sulfate promotes apoptosis in cultured osteoblast cells. *BMC Pharmacol. Toxicol.*, 2013; 14: 60
- [37] Kimura J., Ichii O., Otsuka S., Sasaki H., Hashimoto Y., Kon Y.: Close relations between podocyte injuries and membranous proliferative glomerulonephritis in autoimmune murine models. *Am. J. Nephrol.*, 2013; 38: 27-38
- [38] Kobayashi N., Maeda A., Horikoshi S., Shirato I., Tomino Y., Ise M.: Effects of oral adsorbent AST-120 (Kremezin) on renal function and glomerular injury in early-stage renal failure of subtotal nephrectomized rats. *Nephron*, 2002; 91: 480-485
- [39] Koizumi M., Tatebe J., Watanabe I., Yamazaki J., Ikeda T., Morita T.: Aryl hydrocarbon receptor mediates indoxyl sulfate-induced cellular senescence in human umbilical vein endothelial cells. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2014; 21: 904-916
- [40] Kopf P.G., Huwe J.K., Walker M.K.: Hypertension, cardiac hypertrophy, and impaired vascular relaxation induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin are associated with increased superoxide. *Cardiovasc. Toxicol.*, 2008; 8: 181-193
- [41] Kopf P.G., Scott J.A., Agbor L.N., Boberg J.R., Elased K.M., Huwe J.K., Walker M.K.: Cytochrome P4501A1 is required for vascular dysfunction and hypertension induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Sci.*, 2010; 117: 537-546
- [42] Kunkel E.J., Ley K.: Distinct phenotype of E-selectin-deficient mice. E-selectin is required for slow leukocyte rolling in vivo. *Circ. Res.*, 1996; 79: 1196-1204
- [43] Lee J.H., Lee J.: Indole as an intercellular signal in microbial communities. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2010; 34: 426-444
- [44] Lindsey S., Jiang J., Woulfe D., Papoutsakis E.T.: Platelets from mice lacking the aryl hydrocarbon receptor exhibit defective collagen-dependent signaling. *J. Thromb. Haemost.*, 2014; 12: 383-394
- [45] Miyamoto Y., Watanabe H., Otagiri M., Maruyama T.: New insight into the redox properties of uremic solute indoxyl sulfate as a pro- and anti-oxidant. *Ther. Apher. Dial.*, 2011; 15: 129-131
- [46] Miyazaki T., Aoyama I., Ise M., Seo H., Niwa T.: An oral sorbent reduces overload of indoxyl sulphate and gene expression of TGF- β 1 in uraemic rat kidneys. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000; 15: 1773-1781

- [47] Mohammadi-Bardbori A., Bengtsson J., Rannug U., Rannug A., Wincent E.: Quercetin, resveratrol, and curcumin are indirect activators of the aryl hydrocarbon receptor (AHR). *Chem. Res. Toxicol.*, 2012; 25: 1878-1884
- [48] Murray I.A., Patterson A.D., Perdew G.H.: Aryl hydrocarbon receptor ligands in cancer: friend and foe. *Nat. Rev. Cancer*, 2014; 14: 801-814
- [49] Muteliefu G., Enomoto A., Niwa T.: Indoxyl sulfate promotes proliferation of human aortic smooth muscle cells by inducing oxidative stress. *J. Ren. Nutr.*, 2009; 19: 29-32
- [50] Muteliefu G., Shimizu H., Enomoto A., Nishijima F., Takahashi M., Niwa T.: Indoxyl sulfate promotes vascular smooth muscle cell senescence with upregulation of p53, p21, and prelamin A through oxidative stress. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2012; 303: C126-C134
- [51] Ng H.Y., Yisireyili M., Saito S., Lee C.T., Adelibieke Y., Nishijima F., Niwa T.: Indoxyl sulfate downregulates expression of Mas receptor via OAT3/AhR/Stat3 pathway in proximal tubular cells. *PLoS One*, 2014; 9: e91517
- [52] Niwa T., Ise M., Miyazaki T.: Progression of glomerular sclerosis in experimental uremic rats by administration of indole, a precursor of indoxyl sulfate. *Am. J. Nephrol.*, 1994; 14: 207-212
- [53] Niwa T., Shimizu H.: Indoxyl sulfate induces nephrovascular senescence. *J. Ren. Nutr.*, 2012; 22: 102-106
- [54] Ota H., Akishita M., Tani H., Tatefuji T., Ogawa S., Iijima K., Eto M., Shirasawa T., Ouchi Y.: trans-Resveratrol in Gnetum gnemon protects against oxidative-stress-induced endothelial senescence. *J. Nat. Prod.*, 2013; 76: 1242-1247
- [55] Palm F., Nangaku M., Fasching A., Tanaka T., Nordquist L., Hansell P., Kawakami T., Nishijima F., Fujita T.: Uremia induces abnormal oxygen consumption in tubules and aggravates chronic hypoxia of the kidney via oxidative stress. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2010; 299: F380-F386
- [56] Patel R.D., Murray I.A., Flaveny C.A., Kusnadi A., Perdew G.H.: Ah receptor represses acute-phase response gene expression without binding to its cognate response element. *Lab. Invest.*, 2009; 89: 695-707
- [57] Pinheiro S.V., Simões E., Silva A.C.: Angiotensin converting enzyme 2, angiotensin-(1-7), and receptor MAS axis in the kidney. *Int. J. Hypertens.*, 2012; 2012: 414128
- [58] Schmidt J.V., Bradfield C.A.: Ah receptor signaling pathways. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1996; 12: 55-89
- [59] Schroeder J.C., Dinatale B.C., Murray I.A., Flaveny C.A., Liu Q., Laurenzana E.M., Lin J.M., Strom S.C., Omiecinski C.J., Amin S., Perdew G.H.: The uremic toxin 3-indoxyl sulfate is a potent endogenous agonist for the human aryl hydrocarbon receptor. *Biochemistry*, 2010; 49: 393-400
- [60] Shimizu H., Bolati D., Adijiang A., Muteliefu G., Enomoto A., Nishijima F., Dateki M., Niwa T.: NF- κ B plays an important role in indoxyl sulfate-induced cellular senescence, fibrotic gene expression, and inhibition of proliferation in proximal tubular cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2011; 301: C1201-C1212
- [61] Shimizu H., Saito S., Higashiyama Y., Nishijima F., Niwa T.: CREB, NF- κ B, and NADPH oxidase coordinately upregulate indoxyl sulfate-induced angiotensinogen expression in proximal tubular cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2013; 304: C685-C692
- [62] Shivanna S., Kolandaivelu K., Shashar M., Belghasim M., Al-Rabadi L., Balcells M., Zhang A., Weinberg J., Francis J., Pollastri M.P., Edelman E.R., Sherr D.H., Chitalia V.C.: The aryl hydrocarbon receptor is a critical regulator of tissue factor stability and an anti-thrombotic target in uremia. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016; 27: 189-201
- [63] Soler M.J., Wysocki J., Batlle D.: ACE2 alterations in kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2013; 28: 2687-2697
- [64] Takayama F., Taki K., Niwa T.: Bifidobacterium in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxyl sulfate in patients on hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 41 (Suppl. 1): S142-S145
- [65] Tumur Z., Niwa T.: Indoxyl sulfate inhibits nitric oxide production and cell viability by inducing oxidative stress in vascular endothelial cells. *Am. J. Nephrol.*, 2009; 29: 551-557
- [66] Tumur Z., Shimizu H., Enomoto A., Miyazaki H., Niwa T.: Indoxyl sulfate upregulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF- κ B activation. *Am. J. Nephrol.*, 2010; 31: 435-441
- [67] Vanholder R., De Smet R., Glorieux G., Argilés A., Baurmeister U., Brunet P., Clark W., Cohen G., De Deyn P.P., Deppisch R., Descamps-Latscha B., Henle T., Jörres A., Lemke H.D., Massy Z.A., European Uremic Toxin Work Group: Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.*, 2003; 63: 1934-1943
- [68] Veldhoen M., Hirota K., Westendorf A.M., Buer J., Dumoutier L., Renaud J.C., Stockinger B.: The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature*, 2008; 453: 106-109
- [69] Walisser J.A., Glover E., Pande K., Liss A.L., Bradfield C.A.: Aryl hydrocarbon receptor-dependent liver development and hepatotoxicity are mediated by different cell types. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 17858-17863
- [70] Walker M.K., Pollenz R.S., Smith S.M.: Expression of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) and AhR nuclear translocator during chick cardiogenesis is consistent with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced heart defects. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1997; 143: 407-419
- [71] Wang Y.Q., Cao Q., Wang F., Huang L.Y., Sang T.T., Liu F., Chen S.Y.: SIRT1 protects against oxidative stress-induced endothelial progenitor cells apoptosis by inhibiting FOXO3a via FOXO3a ubiquitination and degradation. *J. Cell. Physiol.*, 2015; 230: 2098-2107
- [72] Watanabe I., Tatebe J., Namba S., Koizumi M., Yamazaki J., Morita T.: Activation of aryl hydrocarbon receptor mediates indoxyl sulfate-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in human umbilical vein endothelial cells. *Circ. J.*, 2013; 77: 224-230
- [73] Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J., Schultz P.G., Lesley S.A., Peters E.C., Siuzdak G.: Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 3698-3703
- [74] Yu M., Kim Y.J., Kang D.H.: Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011; 6: 30-39
- [75] Zhang S., Qin C., Safe S.H.: Flavonoids as aryl hydrocarbon receptor agonists/antagonists: effects of structure and cell context. *Environ. Health Perspect.*, 2003; 111: 1877-1882

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.

