

Publication lay summary

Carro Vázquez D, Emini L, Rauner M, Hofbauer C, Grillari J, Diendorfer AB, Eastell R, Hofbauer LC, Hackl M. Effect of Anti-Osteoporotic Treatments on Circulating and Bone MicroRNA Patterns in Osteopenic ZDF Rats. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 10;23(12):6534. doi: [10.3390/ijms23126534](https://doi.org/10.3390/ijms23126534).

English

Bone fragility is a common complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM), but the precise molecular mechanisms behind this link have remained unclear. MicroRNAs (miRNAs) are small molecules involved in the regulations of genes, are known to play important roles in various health conditions, including diabetes. This study aimed to explore how miRNAs are involved in T2DM-related bone disease using a rat model of T2DM called the Zucker Diabetic Fatty (ZDF) model.

Researchers analyzed both serum and bone tissue samples from ZDF rats to identify how their levels of miRNAs are different, using a technique called small RNA-sequencing. They compared miRNA profiles in rats treated with placebo, insulin, parathyroid hormone (PTH), and anti-sclerostin, which are treatments that improve bone quality and reduce the risk of fractures (PTH and anti-sclerostin) or which normalize blood sugar levels in type-2 diabetics (insulin).

The results revealed unique sets of altered miRNAs in both the serum and bone tissue of ZDF rats. Insulin treatment significantly altered circulating miRNAs related to metabolism, restoring some miRNAs to normal levels. Anti-sclerostin treatment also affected serum miRNAs, although to a lesser extent, with implications for bone tissue. In contrast, PTH treatment did not produce any significant changes in miRNA profiles.

This study provides valuable insights into how miRNAs are dysregulated in both serum and bone tissue in the context of T2DM, and how treatments like insulin and anti-sclerostin may influence these regulatory mechanisms. Understanding the role of miRNAs in T2DM-related bone fragility could pave the way for new therapeutic approaches to improve bone health in diabetic patients.

Français

La fragilité osseuse est une complication courante du diabète sucré de type 2 (DT2), mais les mécanismes moléculaires précis à l'origine de ce lien n'ont pas été élucidés. Les microARN (miARN) sont de petites molécules impliquées dans la régulation des gènes et dont on sait qu'elles jouent un rôle important dans divers états de santé, y compris le diabète. Cette étude visait à explorer le rôle des miARN dans les maladies osseuses liées au DT2 en utilisant un modèle de DT2 chez le rat appelé modèle Zucker Diabetic Fatty (ZDF).

Les chercheurs ont analysé des échantillons de sérum et de tissus osseux de rats ZDF afin d'identifier les différences entre leurs niveaux de miARN, en utilisant une technique appelée "small RNA-sequencing" (séquençage de petits ARN). Ils ont comparé les profils des miARN chez les rats traités par placebo, insuline, hormone parathyroïdienne (PTH) et anti-sclérostine, des traitements qui améliorent la qualité des os et



réduisent le risque de fractures (PTH et anti-sclérostine) ou qui normalisent les niveaux de sucre dans le sang chez les diabétiques de type 2 (insuline).

Les résultats ont révélé des ensembles uniques de miARN modifiés à la fois dans le sérum et le tissu osseux des rats ZDF. Le traitement à l'insuline a modifié de manière significative les miARN circulants liés au métabolisme, rétablissant certains miARN à des niveaux normaux. Le traitement anti-sclérostine a également affecté les miARN sériques, bien que dans une moindre mesure, avec des implications pour le tissu osseux. En revanche, le traitement à la PTH n'a pas entraîné de changements significatifs dans les profils des miARN.

Cette étude fournit des informations précieuses sur la manière dont les miARN sont dérégulés à la fois dans le sérum et le tissu osseux dans le contexte du DT2, et sur la manière dont les traitements tels que l'insuline et l'anti-sclérostine peuvent influencer ces mécanismes de régulation. La compréhension du rôle des miARN dans la fragilité osseuse liée au DT2 pourrait ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques visant à améliorer la santé osseuse des patients diabétiques.

Deutsch

Knochenbrüchigkeit ist eine häufige Komplikation des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), aber die genauen molekularen Mechanismen hinter diesem Zusammenhang sind nach wie vor unklar. MicroRNAs (miRNAs) sind kleine Moleküle, die an der Regulierung von Genen beteiligt sind und von denen bekannt ist, dass sie bei verschiedenen Gesundheitszuständen, einschließlich Diabetes, eine wichtige Rolle spielen. In dieser Studie sollte untersucht werden, wie miRNAs an T2DM-bedingten Knochenkrankungen beteiligt sind, wobei ein Rattenmodell für T2DM, das Zucker-Diabetes-Modell (ZDF), verwendet wurde.

Die Forscher analysierten sowohl Serum- als auch Knochengewebeproben von ZDF-Ratten, um zu ermitteln, wie sich ihre miRNA-Konzentrationen unterscheiden, und verwendeten dazu eine Technik, die als Small-RNA-Sequenzierung bezeichnet wird. Sie verglichen die miRNA-Profile von Ratten, die mit Placebo, Insulin, Parathormon (PTH) und Anti-Sklerostin behandelt wurden. Dabei handelt es sich um Behandlungen, die die Knochenqualität verbessern und das Risiko von Knochenbrüchen verringern (PTH und Anti-Sklerostin) oder die den Blutzuckerspiegel bei Typ-2-Diabetikern normalisieren (Insulin).

Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl im Serum als auch im Knochengewebe von ZDF-Ratten einzigartige Gruppen von veränderten miRNAs zu finden waren. Die Insulinbehandlung veränderte die zirkulierenden miRNAs, die mit dem Stoffwechsel in Zusammenhang stehen, signifikant, wobei einige miRNAs auf normale Werte zurückgeführt wurden. Eine Anti-Sklerostin-Behandlung wirkte sich ebenfalls auf die miRNAs im Serum aus, wenn auch in geringerem Maße, was Auswirkungen auf das Knochengewebe hat. Im Gegensatz dazu führte eine PTH-Behandlung zu keinen signifikanten Veränderungen der miRNA-Profile.

Diese Studie liefert wertvolle Erkenntnisse darüber, wie miRNAs sowohl im Serum als auch im Knochengewebe im Zusammenhang mit T2DM dysreguliert werden und wie Behandlungen wie Insulin und Anti-Sklerostin diese Regulationsmechanismen beeinflussen können. Das Verständnis der Rolle der miRNAs bei der T2DM-bedingten Knochenbrüchigkeit könnte den Weg für neue therapeutische Ansätze zur Verbesserung der Knochengesundheit bei Diabetikern ebnen.

Español

La fragilidad ósea es una complicación frecuente de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), pero los mecanismos moleculares precisos que subyacen a esta relación siguen sin estar claros. Se sabe que los microARN (miARN), pequeñas moléculas que intervienen en la regulación de los genes, desempeñan un papel importante en diversos problemas de salud, entre ellos la diabetes. El objetivo de este estudio era explorar cómo intervienen los miARN en la enfermedad ósea relacionada con la DMT2 utilizando un modelo de rata de DMT2 denominado modelo Zucker Diabético Graso (ZDF).



Los investigadores analizaron muestras de suero y de tejido óseo de ratas ZDF para identificar las diferencias en sus niveles de miARN, mediante una técnica denominada secuenciación de ARN pequeños. Compararon los perfiles de miARN en ratas tratadas con placebo, insulina, hormona paratiroidea (PTH) y antiesclerostina, que son tratamientos que mejoran la calidad ósea y reducen el riesgo de fracturas (PTH y antiesclerostina) o que normalizan los niveles de azúcar en sangre en diabéticos de tipo 2 (insulina).

Los resultados revelaron conjuntos únicos de miARN alterados tanto en el suero como en el tejido óseo de las ratas ZDF. El tratamiento con insulina alteró significativamente los miARN circulantes relacionados con el metabolismo, restableciendo algunos miARN a niveles normales. El tratamiento antiesclerostina también afectó a los miARN séricos, aunque en menor medida, con implicaciones para el tejido óseo. En cambio, el tratamiento con PTH no produjo cambios significativos en los perfiles de miARN.

Este estudio aporta información valiosa sobre la desregulación de los miARN tanto en el suero como en el tejido óseo en el contexto de la DMT2, y sobre cómo tratamientos como la insulina y la antiesclerostina pueden influir en estos mecanismos reguladores. Comprender el papel de los miARN en la fragilidad ósea relacionada con la DMT2 podría allanar el camino hacia nuevos enfoques terapéuticos para mejorar la salud ósea de los pacientes diabéticos.

Italiano

La fragilità ossea è una complicanza comune del diabete mellito di tipo 2 (T2DM), ma i precisi meccanismi molecolari alla base di questo legame sono rimasti poco chiari. I microRNA (miRNA) sono piccole molecole coinvolte nella regolazione dei geni e sono noti per svolgere ruoli importanti in diverse condizioni di salute, tra cui il diabete. Questo studio si proponeva di esplorare il coinvolgimento dei miRNA nella malattia ossea legata al T2DM utilizzando un modello di ratto di T2DM chiamato modello Zucker Diabetico Grasso (ZDF).

I ricercatori hanno analizzato campioni di siero e di tessuto osseo di topi ZDF per identificare le differenze nei livelli di miRNA, utilizzando una tecnica chiamata small RNA-sequencing. Hanno confrontato i profili dei miRNA nei topi trattati con placebo, insulina, ormone paratiroideo (PTH) e antisclerostina, trattamenti che migliorano la qualità delle ossa e riducono il rischio di fratture (PTH e antisclerostina) o che normalizzano i livelli di zucchero nel sangue nei diabetici di tipo 2 (insulina).

I risultati hanno rivelato set unici di miRNA alterati sia nel siero che nel tessuto osseo dei ratti ZDF. Il trattamento con insulina ha alterato significativamente i miRNA circolanti legati al metabolismo, riportando alcuni miRNA a livelli normali. Anche il trattamento anti-sclerostina ha influenzato i miRNA del siero, anche se in misura minore, con implicazioni per il tessuto osseo. Al contrario, il trattamento con PTH non ha prodotto cambiamenti significativi nei profili dei miRNA.

Questo studio fornisce preziose indicazioni su come i miRNA siano disregolati sia nel siero che nel tessuto osseo nel contesto del T2DM e su come trattamenti come l'insulina e l'antisclerostina possano influenzare questi meccanismi di regolazione. La comprensione del ruolo dei miRNA nella fragilità ossea legata al T2DM potrebbe aprire la strada a nuovi approcci terapeutici per migliorare la salute delle ossa nei pazienti diabetici.

Polski

Kruchość kości jest częstym powikłaniem cukrzycy typu 2 (T2DM), ale dokładne mechanizmy molekularne stojące za tym związkiem pozostają niejasne. MikroRNA (miRNA) to małe cząsteczki zaangażowane w regulację genów, o których wiadomo, że odgrywają ważną rolę w różnych stanach zdrowia, w tym w cukrzycy. Niniejsze badanie miało na celu zbadanie, w jaki sposób miRNA są zaangażowane w chorobę kości związaną z T2DM przy użyciu szczurzego modelu T2DM zwanego modelem Zucker Diabetic Fatty (ZDF).

Naukowcy przeanalizowali zarówno próbki surowicy, jak i tkanki kostnej szczurów ZDF, aby określić, w jaki sposób ich poziomy miRNA różnią się, przy użyciu techniki zwanej sekwencjonowaniem małych RNA.



Porównali profile miRNA u szczurów leczonych placebo, insuliną, hormonem przytarczyc (PTH) i anty-sklerostyną, które są lekami poprawiającymi jakość kości i zmniejszającymi ryzyko złamań (PTH i anty-sklerostyna) lub normalizującymi poziom cukru we krwi u chorych na cukrzycę typu 2 (insulina).

Wyniki ujawniły unikalne zestawy zmienionych miRNA zarówno w surowicy, jak i tkance kostnej szczurów ZDF. Leczenie insuliną znacząco zmieniło krążące miRNA związane z metabolizmem, przywracając niektóre miRNA do normalnego poziomu. Leczenie anty-sklerostyną również wpływało na miRNA w surowicy, choć w mniejszym stopniu, co miało wpływ na tkankę kostną. W przeciwieństwie do tego, leczenie PTH nie spowodowało żadnych znaczących zmian w profilach miRNA.

Badanie to dostarcza cennych informacji na temat tego, w jaki sposób miRNA są rozregulowane zarówno w surowicy, jak i tkance kostnej w kontekście T2DM oraz w jaki sposób leczenie, takie jak insulina i anty-sklerostyna, może wpływać na te mechanizmy regulacyjne. Zrozumienie roli miRNA w kruchości kości związanej z T2DM może utorować drogę do nowych podejść terapeutycznych w celu poprawy zdrowia kości u pacjentów z cukrzycą.





This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 860898