

## Abstract

**Background:** Kidney disease progression is due to the activation of multiple signaling pathways, and altered extracellular matrix (ECM) deposition. Retinoic acid (RA) are natural derivatives of vitamin A. The enzyme retinaldehyde dehydrogenases (RALDHs) and cytochrome P26 (CYP26) are rate limiting enzymes responsible for synthesis and degradation of RA, respectively. Both RA and mediators ECM deposition such as transforming growth factor beta (TGF  $\beta$ ) and connective tissue growth factor (CTGF), correlate with kidney disease in animals, but their role in human disease have yet to be fully evaluated.

**Aims:** This study aimed to explore the expression of genes linked to RA pathways, CTGF and TGF- $\beta$  in different human kidney diseases, and relate these gene expression changes to renal histology and clinical disease progression.

**Methods:** We evaluated the renal mRNA expression by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction for genes linked to retinoic synthesis (RALDH1, RALDH2, RALDH3) and degradation (CYP26A, CYP26B) and TGF  $\beta$ , CTGF in lupus nephritis (LN), diabetic nephropathy (DN), or chronic allograft nephropathy (CAN). Gene expression was compared to normal controls and correlated with renal histology or with glomerular filtration rate (GFR).

### Results:

1. RA genes in LN and DN. Compared to controls, RALDH1 and CYP26A was lower in LN, but there were no differences between DN and controls.
2. RA genes and LN histology. There were no differences in RALDH or CYP26 isoforms between different LN histological categories. The ratio of RALDH2 to CYP26A and RALDH3 to CYP26A were increased in LN with crescents.
3. ECM genes in LN. CTGF gene was higher in LN patients who developed GFR decline
4. ECM genes in CAN. There was a correlation between changes in CTGF or TGF- $\beta$  and change in GFR after modifications in therapy in patients with established CAN

**Conclusions:** Endogenous retinoic acid metabolic pathways do not appear to have a major role in LN or DN, although a potential role in crescent formation may be possible in LN. CTGF is a predictor of decline in kidney function in LN and CAN.

**บทนำ** การเสื่อมสภาพของโรคไตเกิดจากการเปลี่ยนแปลงสารเคมีหลาย ๆ ชนิด และการสะสมของเมทริกซ์นอกเซลล์ (ECM) กรด Retinoic (RA) เป็นอนุพันธ์ทางธรรมชาติของวิตามินเอ เอนไซม์ retinaldehyde dehydrogenases (RALDHs) และ cytochrome P26 (CYP26) เป็นเอนไซม์ที่จำกัดอัตราสำหรับการสังเคราะห์และการย่อยสลาย RA ตามลำดับ ทั้ง RA และโมเลกุลที่ควบคุม ECM deposition เช่น transform growth factor beta (TGF  $\beta$ ) และ connective tissue growth factor growth factor (CTGF) มีความสัมพันธ์กับโรคไตในสัตว์ทดลอง แต่มีข้อมูลจำกัดในคนที่เป็นโรคไต

**วัตถุประสงค์:** การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการแสดงออกของยีนระบบ RA, CTGF และ TGF- $\beta$  ในโรคไต และศึกษาความสัมพันธ์การแสดงออกของยีนเหล่านี้ในเนื้อเยื่อไตกับพยาธิสภาพและการลดลงของการทำงานของไต

**วิธีการ:** การแสดงออกของ mRNA ที่สังเคราะห์ RA (RALDH1, RALDH2, RALDH3) และการย่อยสลาย (CYP26A, CYP26B) และ TGF  $\beta$ , CTGF ในไตได้รับการประเมินโดย real time reverse transcriptase polymerase chain reaction นักวิจัยจะเปรียบเทียบการแสดงออกของยีนในโรคไตอักเสบลุปัส (LN) โรคเบาหวาน (DN) หรือ chronic allograft nephropathy (CAN) กับคนปกติและทดสอบความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพหรืออัตราการกรอง (GFR)

#### ผล

1. ยีน RA ใน LN และ DN RALDH1 และ CYP26A ต่ำกว่าใน LN เมื่อเทียบกับคนปกติ แต่ไม่มีความแตกต่างระหว่าง DN และคนปกติ
2. ยีน RA และ LN histology ไม่พบความแตกต่าง RALDH หรือ CYP26 LN ในพยาธิสภาพที่แตกต่างกัน อัตราส่วนของ RALDH2 ต่อ CYP26A และ RALDH3 ต่อ CYP26A เพิ่มขึ้นใน LN มี crescent
3. ยีน ECM ใน LN ยีน CTGF สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วย LN ที่มี GFR ลดลง
4. ยีน ECM ใน CAN พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลง CTGF หรือ TGF- $\beta$  และการเปลี่ยนแปลง GFR หลังการปรับเปลี่ยนการรักษาในผู้ป่วยที่มี CAN

**สรุป:** RA ไม่น่าจะมีบทบาทสำคัญใน LN หรือ DN แม้ว่าจะเป็นไปได้ที่มีบทบาท ใน crescent ใน LN CTGF เป็นตัวทำนายการลดลงของการทำงานของไตใน LN และ CAN