



Estrogen Reduces Advanced Glycation End Products Induced HUVEC Inflammation Via NF-kappa B Pathway

Jing LIN¹, Guoying ZUO^{1*}, Youhua XU^{2*}, Jianfeng XIONG²,
Zhaoguang ZHENG³, Shanshan WANG^{2,4} & Quan ZHU²

¹ Research Center of Natural Medicine, Clinical School of Kunming General Hospital of Chengdu Military Command, Kunming Medical University, Kunming, PR China.

² State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Faculty of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Avenida Wai Long, Taipa, Macau.

³ Institute of Consun Co. for Chinese Medicine in Kidney Diseases, Guangdong Consun Pharmaceutical Group, Guangzhou, PR China.

⁴ Centre for Reproductive Medicine, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, PR China.

SUMMARY. Vascular inflammation is the most common cause of mortality and morbidity in diabetic population. Evidences suggest the accumulation of advanced glycation end products (AGEs) contributes a lot to the development of diabetic vasculitis and 17beta-estradiol (E2) plays a role in it. The present study was designed to explore the effects and mechanism of E2 on diabetic vasculitis. Macrophage-HUVEC co-culture system was established; ELISA was used to determine monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and interleukin-6 (IL-6) levels; immunofluorescence was applied to observe intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and NF-κB p65 activation and nuclear translocation. It was observed that 50 ng/mL E2 significantly ameliorated AGEs-induced macrophage migration towards HUVEC. Pre-treatment with E2 before AGEs dramatically reversed the overexpression of MCP-1 and IL-6 in HUVEC culture supernatant, and this effect could be inhibited by estrogen receptor antagonist, ICI182780 (ICI). Moreover, by immunofluorescence, E2 incubation significantly decreased AGEs-induced overexpression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and blockade of estrogen receptors by ICI could reverse this effect. Furthermore, E2 significantly inhibited AGEs-activated NF-κB p65 activation and nuclear translocation. The present findings indicate that endogenous E2 may play significant role in preventing/ameliorating diabetic vasculopathy, and this effect may due to its effect on inhibiting NF-κB p65 activation and nuclear translocation.

RESUMEN. La inflamación vascular es la causa más común de mortalidad y morbilidad en la población diabética. Las evidencias sugieren que la acumulación de productos de glicación avanzada (AGE) contribuyen mucho al desarrollo de vasculitis diabética y que el 17 beta-estradiol (E2) desempeña un papel en el proceso. El presente estudio fue diseñado para explorar los efectos y mecanismos de E2 sobre la vasculitis diabética. Para ello se estableció un sistema de co-cultivo macrófagos-HUVEC, ELISA se utilizó para determinar los niveles de proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) e interleucina-6 (IL-6), en tanto que la inmunofluorescencia se aplicó para observarla molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la expresión y la activación de p65 NF-κB y la translocación nuclear. Se observó que 50 ng/mL de E2 mejoraron significativamente la migración de macrófagos inducida por AGE hacia HUVEC. El pre-tratamiento con E2 antes de AGE invierte dramáticamente la sobreexpresión de MCP-1 e IL-6 en HUVEC sobrenadante del cultivo, efecto que puede ser inhibido por el antagonista del receptor de estrógeno ICI182780 (ICI). Por inmunofluorescencia pudo comprobarse que la incubación con E2 disminuyó significativamente la sobreexpresión inducida por envejecimiento de ICAM-1 y que el bloqueo de los receptores de estrógeno por ICI podrían revertir este efecto. Además, E2 inhibe significativamente la activación de NF-κB p65 por AGEs-activados y la translocación nuclear. Los presentes hallazgos indican que la E2 endógena puede jugar un papel importante en la prevención/mejora de la vasculopatía diabética y este efecto puede ser debido a su efecto en la inhibición de la activación de de NF-kappa B p65 y la translocación nuclear.

KEY WORDS: 17-beta-estradiol, Diabetes, Endothelial cell, Inflammation.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: zuoguoqing@263.net (Guoying Zuo) or yhxu@must.edu.mo (Youhua Xu).