

FNDC5 Reprograms M1/M2 Macrophage Polarization and Attenuates Atherosclerosis-Associated Rheumatoid Arthritis via Modulation of AMPK/NFAT5 Signalling

Xiaochun ZHANG ¹ # *, Youfu TONG ¹ #, Fangyi ZHU ², Fuli LIANG ¹ & Aimin LU ¹

¹ Department of Coronary Disease, ² Department of Arrhythmia, Qinghai Province Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Specialist Hospital, Xining, Qinghai, China, 810000

SUMMARY. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory arthrodial disease with autoimmune etiology. RA is known to be associated with various cardiovascular disorders including atherosclerosis. The present study was designed to assess the role of fibronectin type III domain containing protein 5 (FNDC5) and the associated signalling mechanisms in atherosclerosis associated RA using transgenic KRN mouse model, fed with high fat diet (HFD). All the mice were segregated into four groups: normal diet (ND), high fat diet (HFD), FNDC5-overexpressing (HFD+Ad-FNDC5), and vector control (HFD+Ad-C). Mice fed with HFD, when compared to the control (ND) group, depicted increased dyslipidemia (manifested by increased LDL, TC and TG as well as diminished HDL levels) and repressed AMPK α and activated NFAT5 expressions. Furthermore, the M1 (pro-inflammatory)/M2 (anti-inflammatory) switch was dysregulated (manifested by increased M1 markers: iNOS, CD86 and TNF α and reduced M2 markers: Arg1, CD163 and TGF- β) and the inflammatory pathway was activated in the HFD mice. Nevertheless, adenoviral vector-mediated FNDC5 overexpression ameliorated these pro-atherogenic and pro-arthritis changes. Taken together, it is evident that FNDC5 plays a pivotal beneficial role in the prevention/management of atherosclerosis-associated RA. Hence, therapeutic strategies targeted towards activation of FNDC5 could effectively alter dyslipidemia and inflammatory repercussions.

RESUMEN. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad artrodial inflamatoria crónica con etiología autoinmune. Se sabe que la AR está asociada con diversos trastornos cardiovasculares, incluida la aterosclerosis. El presente estudio fue diseñado para evaluar la función del dominio de fibronectina tipo III que contiene la proteína 5 (FNDC5) y los mecanismos de señalización asociados en la arterosclerosis asociada a AR utilizando el modelo de ratón KRN transgénico, alimentado con dieta rica en grasas (HFD). Todos los ratones fueron segregados en cuatro grupos: dieta normal (ND), dieta alta en grasas (HFD), sobreexpresión de FNDC5 (HFD+ d-FNDC5) y control de vectores (HFD+Ad-C). Los ratones alimentados con HFD, en comparación con el grupo de control (ND), representaron una dislipidemia aumentada (manifestada por un aumento de LDL, TC y TG, así como niveles disminuidos de HDL) y AMPK α reprimido y expresiones NFAT5 activadas. Además, el interruptor M1 (proinflamatorio)/M2 (antiinflamatorio) estaba desregulado (manifestado por marcadores M1 aumentados: iNOS, CD86 y TNF α y marcadores M2 reducidos: Arg1, CD163 y TGF- β) y se activó la vía inflamatoria en los ratones HFD. Sin embargo, la sobreexpresión de FNDC5 mediada por vectores adenovirales mejoró estos cambios pro-aterogénicos y pro-artríticos. Tomados en conjunto, es evidente que FNDC5 desempeña un papel beneficioso fundamental en la prevención/manejo de la AR asociada a la aterosclerosis. Por lo tanto, las estrategias terapéuticas dirigidas a la activación de FNDC5 podrían alterar efectivamente la dislipidemia y las repercusiones inflamatorias.

KEY WORDS: atherosclerosis; FNDC5, macrophage polarization; rheumatoid arthritis

These two authors contribute to this work equally

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: cedricantonyvzyxtz@yahoo.com