

Rola lipidów w patogenezie zaburzeń metabolicznych

# Toksyczne tłuszcze



**AGNIESZKA DOBRZYŃ**  
Instytut Biologii Doświadczalnej  
im. M. Nenckiego, Warszawa  
Polska Akademia Nauk  
adobrzyń@nencki.gov.pl

**Dr hab. Agnieszka Dobrzyń** jest kierownikiem Pracowni Sygnałów Komórkowych i Zaburzeń Metabolicznych w Instytucie Biologii Doświadczalnej PAN. Interesują ją molekularne i biochemiczne podstawy toksyczności lipidów, szczególnie związek pomiędzy otyłością a zaburzeniami metabolicznymi

**Choroby metaboliczne to duży problem wśród osób otyłych. Jak się okazało, jego przyczyna nie tkwi w nadmiernie rozwiniętej tkance tłuszczowej. Przeciwnie. Winne są lipidy gromadzone w innych tkankach nieprzystosowanych do gromadzenia tłuszczu**

W ciągu ostatnich dziesięcioleci otyłość stała się jedną z najszybciej postępujących chorób cywilizacyjnych. Główną przyczyną jest zwiększona konsumpcja przetworzonej wysokokalorycznej żywności oraz siedzący tryb życia. Szacuje się, że w Polsce nadwaga (umiar-

kowana otyłość) występuje u 20-30% populacji dorosłych i ok. 8% dzieci, otyłość znaczna występuje zaś u 15-20% dorosłych i ok. 5% dzieci. W Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych statystyki są jeszcze bardziej alarmujące (w USA 60% społeczeństwa ma nadwagę, w tym 40% cierpi na otyłość!).

Otyłość i nadwaga są czynnikami ryzyka wielu chorób, w tym insulinooporności, cukrzycy typu 2, zaburzeń pracy serca, nadciśnienia tętniczego, stłuszczenia wątroby. Według Światowej Organizacji Zdrowia następstwa tych chorób, określanymi często jako zespół metaboliczny, są jedną z głównych przyczyn śmierci w krajach wysokorozwiniętych, a otyłość zyskała miano choroby XXI wieku.

## Co złego w otyłości?

Dlaczego ludzie otyli cierpią na choroby metaboliczne? Pytanie to spędza sen z powiek tysiącom naukowców na całym świecie. Poznanie przyczyn występowania chorób



Jedną z głównych przyczyn otyłości jest zwiększona konsumpcja przetworzonej wysokokalorycznej żywności



Bartosz Ostrowski/BE&amp;W

**Złe nawyki żywieniowe?**  
**W Polsce nadwaga występuje u 20–30% dorosłych i aż u 8% dzieci. Statystyki z USA i Wielkiej Brytanii są jeszcze bardziej alarmujące!**

metabolicznych u osób otyłych budzi nadzieje na stworzenie nowej, bardzo dziś potrzebnej strategii terapeutycznej, która pozwoliłaby na skuteczną prewencję i leczenie powikłań otyłości.

Fakt istnienia związku pomiędzy otyłością a zaburzeniami charakterystycznymi dla zespołu metabolicznego jest znany od lat. Badania kliniczne są pod tym względem jednoznaczne: już 10% spadku masy ciała istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia miażdżycy, obniża ciśnienie tętnicze krwi oraz zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę. Jednak molekularny mechanizm określający przyczynę występowania u ludzi otyłych chorób, takich jak insulinooporność, cukrzyca czy niewydolność mięśnia sercowego, nie jest do końca poznany.

Długo sądzono, że główną przyczyną występowania schorzeń zespołu metabolicznego u ludzi otyłych jest nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa, która poprzez wydzielanie adipocytokin takich jak np.  $TNF\alpha$  czy rezystyna zaburza funkcjonowanie innych narządów. Tymczasem badania ostatnich lat wykazały, że to nie nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa, lecz lipidy, które akumulują się w takich tkankach, jak mięśnie szkieletowe, komórki  $\beta$  trzustki, wątroba czy mięsień sercowy, są główną przyczyną występowania chorób metabolicznych u ludzi otyłych. Tkanki te w przeciwieństwie do tkanki tłuszczowej są nieprzystosowane do magazynowania tłuszczu. Nadmierna akumulacja wolnych kwasów tłuszczowych oraz ich metabolitów działa niekorzystnie na ich funkcję. Przypuszcza się, że toksyczne działanie we-

wnątrzkomórkowych lipidów jest bezpośrednią przyczyną insulinooporności, cukrzycy oraz chorób serca towarzyszących otyłości.

### Nie w tym miejscu

Do przełomu w sposobie myślenia na temat patogenezы zespołu metabolicznego doprowadziły badania z wykorzystaniem myszy, które na skutek modyfikacji genetycznych były całkowicie pozbawione tkanki tłuszczowej. U zwierząt tych nadmiar tłuszczu dostarczane go z dietą ze względu na brak tkanki tłuszczowej akumulował się w innych tkankach. Jak się okazało, stłuszczenie narządów było u nich bezpośrednią przyczyną rozwoju zaburzeń, takich jak cukrzyca, niewydolność mięśnia sercowego i zaburzenia pracy wątroby. Co cieka-

Jeff Miller



**Myszy ze zknokautowanym genem SCD1 (po lewej) są odporne na otyłość i nie zapadają na choroby zespołu metabolicznego**



## Rola lipidów w patogenezie zaburzeń metabolicznych

Sophie Mullinax, www.ssc.hu



Otyłość i nadwaga są czynnikami ryzyka zespołu metabolicznego, którego następstwa według Światowej Organizacji Zdrowia są jedną z głównych przyczyn śmierci w krajach wysokorozwiniętych

we, choroby zespołu metabolicznego rozwijały się dużo szybciej i miały ostrzejszy przebieg u zwierząt genetycznie pozbawionych tkanki tłuszczowej niż u zwierząt otyłych!

Zawartość lipidów w tkankach innych niż tkanka tłuszczowa jest uzależniona od aktualnego zapotrzebowania komórki (zwiększa się np. podczas wysiłku fizycznego) i przy prawidłowej regulacji metabolizmu kwasów tłuszczowych nie przekracza ilości, która może być przez komórkę zutylicowana (wytworzenie energii, budowa błon komórkowych, synteza związków sygnałnych itd.). Gdy stężenie lipidów w osoczu jest podwyższone (np. na skutek chronicznego nadmiaru spożywanego pokarmu), dokońcowy transport kwasów tłuszczowych może być większy niż zapotrzebowanie komórki. W takiej sytuacji uruchamiane są mechanizmy kompensacyjne prowadzące do usunięcia z komórki nadmiaru kwasów tłuszczowych na drodze  $\beta$ -oksydacji. Główną rolę odgrywają w tym procesie wydzielane przez tkankę tłuszczową hormony - leptyna i adiponektyna.

Problem pojawia się wtedy, gdy mechanizmy kompensacyjne zawodzą. Dzieje się

tak najczęściej na skutek wytworzenia oporności tkanek na działanie leptyny i adiponektyny (często stwierdzone u osób otyłych) lub niedoboru tych hormonów, jaki towarzyszy np. lipodystrofii (brak tkanki tłuszczowej) i otyłości trzewnej. W takiej sytuacji nadmierne gromadzone kwasy tłuszczowe i/lub ich pochodne (tj. ceramidy, 1,2 diacyloglicerole) oraz produkty peroksydacji lipidów powodują zaburzenia wewnątrzkomórkowych procesów sygnałnych.

### Toksyczne efekty

Efekt toksycznego działania lipidów uzależniony jest od rodzaju tkanki. Na przykład stłuszczenie komórek  $\beta$  trzustki i kardiomiocytów prowadzi do ich apoptozy, nadmierna akumulacja lipidów w mięśniach szkieletowych prowadzi do zahamowania aktywności szlaku insulinowego, stłuszczenie wątroby zaś jest bezpośrednią przyczyną zaburzeń w metabolizmie lipoprotein. Każdy z tych efektów ma istotne znaczenie w patogenezie zespołu metabolicznego. Wydaje się zatem, że najlepszą strategią walki z chorobami metabolicznymi jest wyeliminowanie tłuszczu

akumulującego się w tkankach do tego nieprzystosowanych. Aby tego dokonać, musimy poznać molekularny mechanizm regulacji wewnątrzkomórkowego metabolizmu lipidów.

### Oporne na otyłość

Badania przeprowadzone z moim udziałem w zespole prof. Jamesa Ntambiego na University of Wisconsin-Madison w USA i kontynuowane obecnie w kierowanej przeze mnie w Pracowni Sygnałów Komórkowych i Zaburzeń Metabolicznych w Instytucie Nenckiego w Warszawie wykazały, że jednym z głównych czynników, które mają istotne znaczenie w regulacji wewnątrzkomórkowego metabolizmu lipidów i węglowodanów, jest aktywność desaturazy stearylo-CoA (SCD). Okazało się, że SCD1 jest głównym genem docelowym leptyny i metaboliczny efekt tego hormonu w dużej mierze wywołany jest poprzez zahamowanie ekspresji SCD1.

Myszy ze znokautowanym genem SCD1, mimo że zjadają średnio o 25% więcej pokarmu niż myszy typu dzikiego, są szczupłe i nie akumulują tłuszczu niezależnie od rodzaju stosowanej diety (łącznie z wysokotłuszczową i wysokowęglowodanową!). Myszy te charakteryzują się bardzo wysokim poziomem wydatkowania energii, obniżoną zawartością wewnątrzkomórkowych lipidów oraz podwyższoną wrażliwością na insulinę. Są one również oporne na otyłość wywołaną dietą, jak i brakiem leptyny. Co ważniejsze – zwierzęta pozbawione aktywności SCD1 nie zapadają na choroby zespołu metabolicznego!

Mechanizm kontroli metabolizmu wewnątrzkomórkowego przez SCD nie jest do końca poznany, ale uzyskane wyniki sugerują, że obniżenie ekspresji/inhibicja aktywności SCD może być w przyszłości wykorzystane w leczeniu otyłości, stłuszczenia wątroby i insulinooporności.

### Nadzieje i wyzwania

Poznanie molekularnego mechanizmu odpowiedzialnego za rozwój insulinooporności, cukrzycy i zaburzeń sercowo-naczyniowych u ludzi otyłych oraz zaproponowanie skutecznej terapii zespołu metabolicznego jest jednym z największych wyzwań współczesnych nauk biomedycznych.

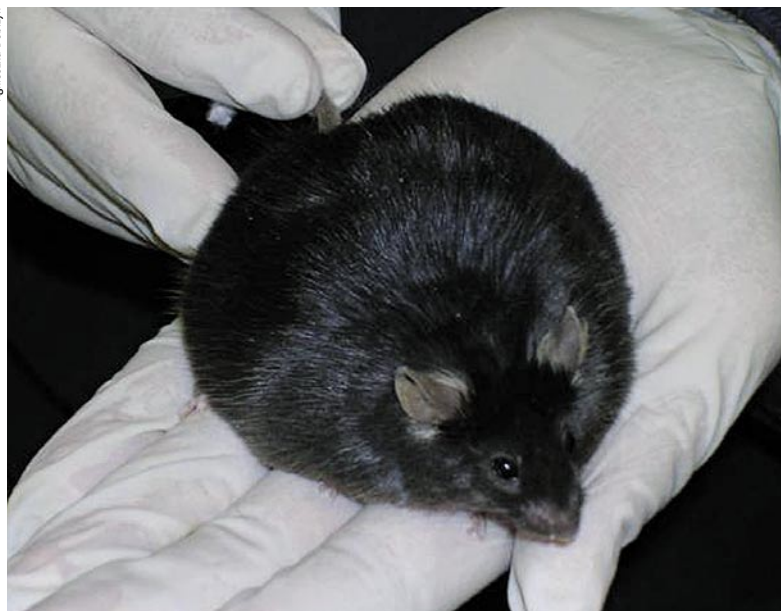
Coraz więcej danych wskazuje na to, że toksyczne działanie lipidów obserwowane w zwierzęcych modelach doświadczalnych

może być podstawą patogenezy zespołu metabolicznego u ludzi. Badania kliniczne wskazują na ścisłą zależność między zawartością wolnych kwasów tłuszczowych a opornością na insulinę, nietolerancją glukozy, hipertriglicerydemią, niewydolnością mięśnia sercowego i nadciśnieniem tętniczym. Stwierdzono istotnie podwyższoną zawartość lipidów w komórkach  $\beta$  trzustki ludzi chorych na cukrzycę typu 2 oraz w mięśniach szkieletowych osób z obniżoną tolerancją glukozy. Jednocześnie czynniki, które redukują wewnątrzkomórkową akumulację lipidów, takie jak np. niskokaloryczna dieta czy wysiłek fizyczny, zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę zarówno u otyłych zwierząt, jak i u ludzi. Obecnie testowane są środki farmakologiczne, które skutecznie eliminują choroby lipotoksyczne u zwierząt laboratoryjnych. Kolejne badania pokażą, czy są one również skuteczne i bezpieczne dla ludzi. ■

#### Chcesz wiedzieć więcej?

- Dobrzyn P., Ntambi J.M., Dobrzyn A. (2008). Stearoyl-CoA desaturase: A novel control point of lipid metabolism and insulin sensitivity. *Eur J Lipid Sci Technol*, 110, 93–100.
- Dobrzyn P., Dobrzyn A., Miyazaki M., Cohen P., Asilmaz E., Hardie D.G., Friedman J.M., Ntambi J.M. (2004). Stearoyl-CoA desaturase 1 deficiency increases fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in liver. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101 (17), 6409–6414.
- Friedman J.M. (2002). Fat in all the wrong places. *Nature*, 415 (6869), 268–269.

**Myszy z mutacją w genie leptyny (*ob/ob*) to jeden z najpopularniejszych modeli doświadczalnych wykorzystywanych w badaniach patogenezy zespołu metabolicznego**



Agnieszka Dobrzyn