

Адипобиология и адипофармакология

Първи международен симпозиум, 20 октомври 2007 г., Варна

Антон Тончев, Веселка Николова¹, Ружа Панчева², Пена Атанасова³ и Георги Чалгъков*

Сектор по клетъчна биология, Медицински университет, Варна,

¹III Клиника по кардиология, Интензивно кардиологично отделение

²Катедра по педиатрия, Университетска болница МБАЛ „Св. Марина“, Варна,

³Катедра по анатомия, хистология и ембриология, Медицински университет, Пловдив

“Когато една научна парадигма се замени с нова, новата е винаги по-добра, не само различна.”
Thomas Kuhn



На 1 декември 1994 г. в *Nature* бе съобщено за откриването на лептин – хормон, синтезиран от адипоцитите. Днес броят на секретирани от клетките на адипозната (мастната) тъкан сигнални протеини (адипокини) е повече от 100. Тези изследвания промениха парадигмата (стана paradigm shift) за тази тъкан – тя „се превърна“ в най-големият ендо- и паракринен орган на човешкото тяло (не само тъкан, регулираща липидната и енергийна хомеостаза). Paradigm shift се изобразява принципно като duck-and-rabbit optical illusion, показана по-горе (и в книгата на Thomas Kuhn *The Structure of Scientific Revolution*, 1962 г.).

През 2003 г. бе публикуван научен обзор, озаглавен „Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology“ (*Curr Pharm Des* 9: 1023-1031; последван от статии в *Prog Brain Res* 2004, 146: 279-289; *Lett Drug Des Discovery* 2006, 3: 503-505; *Curr Pharm Des* 2007, 13: 2176-2179). Така в началото на XXI век се роди нов клон на клетъчната и молекулярната биология – адипобиология, съответно – адипофармакология. Авторите на тази концепция са от Сектор по клетъчна биология, Медицински университет, Варна, и Институт по невробиология и молекулярна медицина, Национален съвет по наука, Рим, Италия. Българо-италианските публикации в тези научни области датират фактически от 2000 г. и намират добър научен отзвук – цитирани са от други учени повече от 100 пъти в авторитетни международни списания.

Първият международен симпозиум по адипобиология и адипофармакология бе организиран от Българското сдружение по клетъчна биология и Центъра по нутригеномика на Медицински университет, Варна (с благодарности за спомоществателите – МОН, Трансстрой-АД, София и Актавис-България).

Адипозна тъкан

Адипозната тъкан при човек е разпределена в две големи по размер депа (висцерално и подкожно) и множество малки депа, разположени около вътреш-

Лекции, изнесени на симпозиума
(посочени са имената на лекторите,
без тези на съавторите):

Paul Trayhurn (Ливерпул, Англия):

Адипокином и Възпаление – недостатъчно кислород в адипозната тъкан?

Luigi Aloe (Рим, Италия):

Адипобиология на растежен фактор за нерви (NGF) при стрес и диабет

Vladmila Bojanić (Ниш, Сърбия):

Животински модели на затлъстяване: приложение при Ното obesus

Пена Атанасова (Пловдив):

Клетъчна биология на адипогенезата при човек

Антон Тончев (Варна, Каназава – Япония):

Невронална сигнализация чрез GPR40 - рецептор за свободни мастни киселини

Philip McTernan (Уоруюк, Англия):

Обезитас и диабет: роля на системата черва-адипозна тъкан-мозък

Vladimir Jakovljević (Крагуевац, Сърбия):

Кислороден стрес и ендотелна (дис)функция: терапевтично повлияване с антиоксиданти

Станислав Янев (София):

Предиктивна фармакогеномика и лекарствен метаболизъм/токсикология

Jerzy Beltowski (Люблин, Полша):

Лептин-индуцирана хипертония: роля на реактивни кислородни продукти и екстрацелуларна сигнал-регулирана киназа

Gorana Rančić (Ниш, Сърбия):

Адипотопография: TOFI versus TOTO, или скритият Ното obesus

Георги Чалгъков (Варна, Ниш, Рим, Ескишехир, Кембридж, Киото):

Dance Round talk: Tunica adiposa: от ендотелна до адипозна дисфункция при кардио-метаболитни болести

ни органи – сърце, кръвоносни съдове, лимфни възли, яйчници, очи, панкреас и в млечни жлези, черен дроб, миокард и скелетни мускули. Това се отнася за бялата, докато кафявата мастна тъкан е локализирана около бъбреци, адренални жлези, аорта и в медулатинума.

Адипозната тъкан (лептин и други адипокини), стомахът (грелин, обестатин, лептин, гастрин), червата (инкретини) и мозъкът, специално хипоталамусът (анорексинергични и орексинергични

* За кореспонденция: chaldakov@yahoo.com

неврони), са важна интерактивна система (gut-adipose-brain axis), която контролира апетита, хомеостазата на глюкоза и енергия и количеството на мастната тъкан в организма.

Ното обесус: затлъстелият „възпален“ човек

Обезитас е хронично възпалително (low grade inflammatory) заболяване с тежки последици върху възлехидратния и липидния метаболизъм. Именно при обезитас и свързаните с него болести (табл. 1) адипозната тъкан е активно функциониращ секреторен орган - клетките на тази тъкан синтезират и освобождават ендо- и паракринно:

- (i) Проинфламаторни адипокини: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-18, IL-32 и химиокини (IL-8, eotaxin, RANTES и други) и в резултат на хипоксия в „затлъстялата“ мастна тъкан - huxoxia-inducible factor-1 α ,
- (ii) анти-възпалителни, анти-атерогенни, анти-диабетогенни и анти-обезигенни, обобщено наричани метаботрофни адипокини (метаботрофни фактори) – адипонектин, NGF, BDNF, IL-10, IL-1Ra и металотионеини,
- (iii) протромботични (PAI-1, TF) и ангиогенни (VEGF, PEDF, FGF) фактори,
- (iv) вазорелаксиращи фактори - adipose-derived relaxing factor (ADRF - протеин с неустановена химическа структура) и азотен оксид (nitric oxide – NO), т.е. васкуларните мускулни клетки получават релаксиращи сигнали, както от периагвентициалната адипозна тъкан (*tunica adiposa*), така и от ендодела – чрез endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide (EDRF/NO),
- (v) стероидни хормони, свободни кислородни радикали, монобутирил, простагландини и
- (vi) свободните мастни киселини – като източници на енергия и като сигнални молекули, медиращи ефектите се чрез рецептори - GPR40 (G-protein coupled receptor 40), локализирани в различни органи, включително в мозъка, и контролиращи инсулиновата секреция и когнитивните функции.

Адипофармакология: надежди за нова терапия

Фармакологични проучвания, базирани на знанията на адипобиологията, разкриват нови терапевтични подходи при сърдечно-метаболитни и други свързани с обезитас болести:

- (i) химически вещества или храни, стимулиращи секрецията на адипонектин, NGF, BDNF и други метаботрофни фактори и/или агонисти на техните рецептори,
- (ii) химически вещества или храни, потискащи секрецията на проинфламаторни адипокини и/или антагонисти на техните рецептори,
- (iii) инхибитори на ензима ароматаза (намаляване секрецията на естрадиол) в адипофибробласти на млечната жлеза при рак на гърдата,
- (iv) фармакологично манипулиране на адипоцитни мембранни протеини - глюкозни транспортъри (GLUT-1, -3, -5), водни канали (аквапорин-7), GPR40 и други рецептори, и

(v) създаване на „индивидуална“ терапия на базата на адипофармакогеномиката.

Послания от симпозиума

- Адипозната тъкан е ендокринен и паракринен орган, секретира адипокини, стероидни хормони и други биологично активни молекули. Те медиращи различни клетъчни процеси – апетит, енергийна хомеостаза, възпаление, имунитет, пролиферация, апоптоза, липиден и възлехидратен метаболизъм, хемостаза, ангиогенеза, остеогенеза и репродукция.
- Адипокините, съответно адипозната дисфункция, участват в патогенезата на сърдечно-метаболитни и други болести (табл. 1).
- Захарен диабет тип 2 и хиперхолестеролемия са рискови фактори за болестта на Алцхаймер – обсъжда се възможността тази болест да е захарен диабет тип 3.
- Адипокини, секретирани паракринно от *tunica adiposa* на кръвоносните съдове и от епикардната адипозна тъкан, участват в патогенезата на атеросклерозата, хипертонията и други сърдечно-съдови болести (наред с другите вазоактивни медиатори, адипозната тъкан синтезира всички молекули на ренин-ангиотензиновата система; тя е като един юкстагломерулен апарат, локализиран в стената на артериите).
- Ехографски, MRI и подобни клинични методи се използват за установяване на разпределението и количеството на адипозната тъкан в тялото на човек – например, TOFI, TOTI и други фенотипове на *Ното обесус* (табл. 2).

Сърдечно-метаболитни болести (атеросклероза, хипертония, обезитас, захарен диабет тип 2, метаболически синдром, липодистрофия), nonalcoholic fatty liver disease, болест на Крон, тироид-асоцирана офталмопатия, поликистозен овариален синдром, obstructive sleep apnea, night eating disorders, болест на Алцхаймер (захарен диабет тип 3?), ревматоиден артрит, бронхиална астма, рак на гърдата, HIV-associated adipose tissue redistribution syndrome, кожни болести (?) – псориазис, склеродермия, кожни рани, алопеция, атопичен дерматит

* Ролята на ендотелната дисфункция е често изследван патогенетичен феномен при сърдечно-метаболитни болести. На симпозиума бе обсъждана адипозната дисфункция, съответно ролята на *tunica adiposa*, а също така и нейното съхраняване (т. нар. non-touch harvesting technique) при коронарните байпас операции.

Табл. 1. Болести, свързани с дисфункция на адипозната тъкан*.

TOFI**	<i>thin outside, fat inside</i>
TOTI*****	<i>thin outside, thin inside</i>
FOFI*	<i>fat outside, fat inside</i>
FOTI***	<i>fat outside, thin inside</i>

* Броят на звездите показва качеството на сърдечно-метаболитното здраве – TOTI е здравословният фенотип.

Табл. 2. Адипотопография (fat mapping) – Вариации*