

АДИПОКИНИ КАО ПРЕДСТАВНИЦИ ИНФЛАМАТОРНЕ ЦИТОКИНСКЕ СУПЕРФАМИЛИЈЕ И ЊИХОВО МЕСТО У ИНФЛАМАТОРНИМ И ИМУНОЛОШКИМ БОЛЕСТИМА

Смилић Љ.¹, Радуновић М.², Муратовић М.³, Смилић Т.⁴

¹Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Општа болница Беране

³Дом Здравља Беране

⁴Медицински факултет, Ниш

ADIPOKINES AS FOR RUNNERS OF INFLAMMATORY CITOKINE SUPERFAMILY AND ITS INVOLVEMENT IN INFLAMMATORY AND IMMUNE DISEASES

Смилић Љ.¹, Радуновић М.², Муратовић М.³, Смилић Т.⁴

¹Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²General Hospital Berane

³Health House Berane

⁴Medical faculty, Niš

SUMMARY

Leptin was discovered in 1994, finding, that marked the beginning of a new understanding about white adipose tissue. Up to end of 20th century this tissue was viewed as an inert tissue, devoted to body protection from heat loss and to passively store energy. This static vision, changed with identification of the product of the gene obese (ob) which accentuated the role of adipose tissue in the physiopathology of obesity-linked diseases, and led to the discovery of various adipokines, many of a pro-inflammatory nature. With emerged knowledge of (WAT)-derived adipokines, it is obvious that they can be now considered as the bond between obesity-related environmental causes, such as nutrition and lifestyle, and the biochemical shifts that lead to metabolic syndrome, inflammatory and/or autoimmune conditions, and rheumatic diseases. This paper deals with reviews of recent adipokine research, with particular emphasis to the role of leptin, adiponectin, resistin, and visfatin in chondrocyte function and skeleton, as well as in inflammatory and degenerative cartilage joint diseases.

Key words: adipokines; inflammation; cartilage; chondrocytes; articular degenerative diseases; osteoarthritis; rheumatoid arthritis

САЖЕТАК

Теорије о масном ткиву, онаквом каквим смо га до сада знали је очито прошлост. Бело масно ткиво (white adipose tissue - WAT) је врло активни чинилац у одржању хомеостазе читавог организма, а његове разноврсне и сложене функције које подразумевају синтезу и секрецију многобројних адипокина постале су јасније открићем Лептина 1991 год. Продукт gene obese (ob) који је је мутирана форма код мишева, одговорна за генетски условљену гојазност. Од његовог открића до сада је откривено више од 50 нових цитокина, и других молекула. Ови адипокини остварују своје врло разноврсне функције ендокриним, паракриним, аутокриним или јукстакриним маниром, како у физиолошким тако и патофизиолошким процесима, па самим тим и у процесима инфламације и имунитета. WAT, поред тога што представља главни депо за сторнирање енергије организма, је и извор проинфламаторних фактора, који модулишу инфламаторне реакције, промовишу атеросклеротичне процесе, васкуларне поремећаје и инсулинску резистенцију. Продукти адипоцита, би с тога у догледној будућности могли бити искоришћени у терапеутске сврхе у смислу изналажења молекула за лечење разноврсних, инфламаторних и имунолошких механизма изазваних болести.

Кључне речи: адипокини; инфламација; хрскавица; хондроцити; дегенеративне болести хрскавице; остеоартритис; реуматоидни артритис

Лептин: челни цитокин, у широкој палети адипоциткина

Лептин је 16 kDa негликолисани пептидни хормон кога кодира obese (ob) ген. Мурин хомолог хуманог гена LEP, припада класи I цитокинска суперфамилије.

Углавном га продукују адипоцити, док циркулишуће вредности лептина директно корелишу са WAT масом. Лептин смањује потребу за уношењем хране, и повећава искоришћавање енергије преко хипоталамичног пута. индукујући анорексигене факторе (као CART) кока-

ин и амфетамин-регулаторни транскрипт), POMC (pro-opiomelanokortin) и супресорне орексигене неуропептиде. (напр. NPY (neuropeptid Y), AgRP (agouti-srodni peptid) и орексин (Ahima, R. S. et al. 1996) (1) Концентрације лептина зависе од пола. Вредности су му веће у жена него у мушкараца, чак и по кориговању BMI налаза, што може имати значаја у расветљавању улоге пола у настанку неких обољења као што је osteoarthritis. (Teichtahl, A. J. et al. 2005)(36)

Па би се Лептин могао описати као цитокину сличан хормон, са плеотропском активношћу. Своја биолошка својства испољава везујући се за рецепторе, које кодира ген за diabetes (db) и припадају класи I рецепторске суперфамилије. Алтернативно цепање db гена доводи до настанка мултиплих изоформи, али само дуге форме Ob-Rb су у стању да преносе сигнал за лептин. Изгледа да је JAK-STAT пут, главни пут којим Ob-Rb преноси примљени сигнал, (Fruhbeck, G. 2006)(10) мада има наравно и других алтернативних путева преношења сигнала. При преношењу сигнала долази до фосфорилизације тирозина у цитоплазматском делу рецептора. Мутација интрацелуларног Ob-Rb спречава STAT3 активацију што има за последицу хиперфагију, гојазност и поремећај терморегулације. Уколико се међутим код Y1138 knock-in миша изврши замена серинске резидуе, такође ће се развити изражена гојазност. Y1138S међутим не испољава друге недостатке db/db миша, као што су инфертилитет, тако да улога лептина у условима који су измењени попут ових у поменутом ситуацијама највероватније не зависе од STAT3. (Fruhbeck, G. 2006).(10)

Лептин: инфламаторна својства

Db/db миш, коме недостају лептински рецептори, испољава тимусну атрофију, а Ob/ob миш коме недостаје лептин, имунодефицијенцију. Ови налази показују зашто се мурина имуни систем супримиран при гладовању, и при редукованом калоријском уносу, са ниским вредностима лептина (које се као такве могу регистровати), преводи у нормално стање, администрацијом егзогеног лептина. (1). Штампана сазнања новијег датума, о утицају лептина на имуни одговор, указују, на његов утицај на понашање моноцито/макрофага, неутрофила, базофила, еозинофила, natural killer и дендритичних ћелија. (Matarese, G. et al. 2007)(23).

Шта више, лептин модификује Т-ћелијски баланс, индукујући Т-ћелијску активацију, и мења модел Т-ћелијске цитокине продукције, тако што помера Т-ћелијску диференцијацију према Th1 одговору.

То објашњава проинфламаторну улогу лептина, коју је могуће потврдити на неколико анималних модела који се користе у доказивању аутоимуних/инфламаторних стања.(2)

Нарочито је импозантан аспект лептина на имуни систем, при чему лептин испољава дејство проинфламаторног цитокина: не само да га продукују проинфламаторне ћелије, него и лептин mRNA стимулуси, нарочито IL-1, IL-6 и липополисахарид (LPS). Лептин-дефицијентни миш има много мање шанси да развије инфламаторно обољење од од лептин-недефицијентног, без обзира да ли се ради о неспецифичном или адаптивном имунитету; примери за то су експериментално из-

веден colitis, експериментални аутоимуни енцефаломијелитис, tip I дијабетеса, и експериментално настали hepatitis. Bernotiene E, et al (3)су показали да се неутрализацијом вредности лептина, хипореспонзивност регулаторних Т ћелија и Т ћелијски рецептор директно преводе из стања анергије у нормално стање, дајући тиме нови увид у сазнања о улози лептина у настанку аутоимуности. (Faggioni, R. et al. 2001)(9)

Лептин је врло важан фактор у ремоделирању коштане масе, односно његова хомеостатска функција одржава коштану масу константном. По везивању за своје рецепторе у хипоталамусним неуронима, лептин испољава своје дејство регулатора тако што су му таргет ћелије само једна врста ћелија-остеобласти. Остеобластно формирање костију одвија се преко симпатичког нервног система (CHC) а остеокластна диференцијација преко SNS и CART (Takeda, S. 2008) (35)

Заједно са другим неуроендокриним сигналима, лептин с тога чини се игра улогу у настанку аутоимуних обољења између осталих и RA. Каква је то улога, протективна или пак доводи до општећења зглобних структура, још увек је непознаница. Код пацијената са RA, вредности циркулишућег лептина су описиване или као високе или пак неизмењене у односу на здраве контроле. (Otero, M. et al. 2006; Vokarewa, M. et al. 2003) (28, 6) Код пацијената са RA при гладовању долази до пада вредности циркулишућег лептина што последично утиче CD4+ хипореактивност и повећану IL-4 секрецију. (Fraser, D. A. et al. 1999)(11). Код експериментално изазваног артритиса, сам артритис је мање деструктиван, уколико се ради о лептин дефицијентном ob/ob соју миша, него о дивљем-соју мишева, док миш дефицијентан за лептин и миш дефицијентан за лептин рецептор исказују одложују резолуцију инфламаторног процеса у zimosan-индукованом артритису.

Лептин индукује и лучење интерлеукина 8, преко рецептора за лептин, insulin receptorskog substrata 1, (IRS-1), phosphatidylinositol-3-Kinaze (PI3K), протеинкиназне Б (АКТ) каскаде, нуклеарни фактор К бета (NF- κ B)/p300 у хуманим синовијалним фибробластима пацијената са RA као и пацијената са OA (Tong, K. M. et al. 2008)

Вредно је нагласити да лептин ублажава злоћудност септичног артритиса код дивљег соја мишева. Па у светлу садашњих сазнања, тешко је донети јединствене закључке у вези потенцијалне улоге лептина Ra. (Bernotiene, E. et al. 2006)(3)

Када је у питању остеоартритис, вредности лептина у остеоартритичној хуманој хрскавици су знатно више од вредности које се региструју у нормалној, здравој хрскавици. Налази који указују на повећање вредности TGF1 I TGF-beta1 по егзогену администрацији лептина, у коленој хрскавици мишјег анималног модела, сугеришу да високе вредности циркулишућег лептина које се региструју код дебелих људи имају протективно дејство и да заправо штите хрскавицу од остеоартритичне дегенерације. (Dumond, H. et al. 2003)(7,8)

Како је у патолошким условима, контрола матриксне хомеостазе коју одржавају хондроцити у зглобу,

изгубљена, добијени резултати показују да се процес одвија у другом смеру. У културама са хуманим и муриним хондроцитима, нитро оксидесинтазу тип 2 (NOS2) активишу заједно лептини и FNu, док је израженија активација NOS2 преко П-1 заправо резултат дејства лептина механизмима који се одвијају преко (Janus kinase type 2) JAK2, PI3K, и (митоген киназа) MEK1 I p38. (Otero, M. et al. 2003; Otero, M. et al. 2005(27,30)

Скорашње студије својим резултатима су показале, да је лептин у стању да индукује синтезу релевантних матрикс металопроотеиназа (MMP13), које учествују у општећењу хрскавице, попут MMP9 и MMP13. Битно је да мале интерферентне RNA, контра Лептину директно деактивирају MMP13, коју опет надрегулише лептин при епигенетској реактивацији. (Simopoulos, T. et al. 2007; Pliopoulos, D. et al. 2007)(32,19) Ови подаци указују на то да је ОА метаболичка болест изазвана абнормалном активношћу лептина на локалном нивоу (2).

Када се говори о про-инфламаторном ефекту лептина на хрскавицу треба имати на уму, да у поређењу са мушкарцима, жене имају не само веће вредности циркулишућег лептина него и већу шансу да добију остеоартритис. (Gualillo, O. 2007) То такође објашњава везу између гојазности и инфламаторних стања, посебно оних која су везана за промене које се односе на хомеостазу хрскавице. Коначно, код пацијената са анкилозирајућим спондилитисом, серумски лептин показује мање вредности у односу на здраве контроле, док жене, пацијенти са системским лупусом еритематодесом (SLE) и показују више вредности лептина у односу на здраве контроле.

АДИПОНЕКТИН

Адипонектин (познат као GBP28, ApM1, Acrp 30, или AdipoQ) је протеин састављен од 244 протеинске резидуе, кога на велико производи WAT. Адипонектин исказује структуралну хомологију са колагеном VIII I X I C1q фракцијом комплемента, а у крви циркулише у релативно великим количинама у различитим молекуларним формама.

Адипонектин повећава оксидацију масних киселина и редукује синтезу гликозе у јетри. Аблација гена који кодира адипонектин, нема драматични ефекат на knock-out миша, који је на нормалној дијети, али када се животиња преведе на високо -фруктозо/сахарозну дијету, то се мења, и миш развија тешку инсулинску резистенцију са накупљањем липида у мишићима. (Whitehead, J. P. et al. 2006)(38) Циркулишуће вредности адипонектина теже да буду ниже код оболелих гојазних пацијената и повећавају се са губитком на телесној тежини, или са коришћењем тиазолидина, који повећавају осетљивост на инсулин. (Yamauchi, T. 2005; Maeda, N. et al. 2001) (24,39) Адипонектин испољава дејство преко два, скоро описана рецептора (AdipoR1), који се налази преодоминантно у скелетним мишићима и (Adipo R2) у јетри. (Yamauchi, T. 2005)(39)

Трансдукција адипонектин сигнала преко AdipoR1 i AdipoR2 се врши активирањем протеинкиназе (AMPK) рецептора: - peroxisome proliferator - активисаног рецептора, (PPAR) и (Y) али изгледа и других сигналних молекула.

Таргет аблација AdipoR1 и Adipo R2 доводи до губитка способности адипонектина за везивање и самим тим до неиспољавања његових метаболичких функција. Адипонектин испољава структуралну хомологију са колагеном VII и X и фракцијом C1 q комплемента, и у крви циркулише у релативно великим количинама у олигомеричној форми (тримери и хексамери али и као 12-18 мер форми). Циркулишући адипонектин чини 0.01% од укупних протеина плазме. Стање олигомеризације у коме се адипонектин налази утиче на то како ће дејство адипонектин испољавати али и вероватно од тога шта су таргет ћелије.

Иако је адипонектин откривен у скоро исто време кад и лептин, његова улога у заштити од гојазности, и поремећаја узрочно повезаних са гојазношћу, тек од скоро бива препозната. Адипонектин има широки спектар испољавања својих ефеката и велики удео у патолошким стањима са инфламаторном компонентом обољења, попут обољења са ендотелиалном дисфункцијом, кардиоваскуларних болести, тип 2 дијабетеса, метаболичких синдрома и реуматоидног артритиса (Matsuzawa, Y. 2006).(25)

Адипонектин испољава релевантне ефекте у оквиру неспецифичног и адаптивног имунитета. На макрофагну функцију утичу инхибишући фагоцитну активност преко IL-6 и TNF продукције. Уз то, утиче на редукцију B-ћелијске лимфоцитозе, смањује T-ћелијски одговор, и индукује продукцију важних анти-инфламаторних фактора, као што су IL-10 и IL-1RA од стране хуманих моноцита, макрофага и дендритичних ћелија (Kadowaki, T. & Yamauchi, T. 2005). За разлику од "протективне" улоге кад су у питању гојазност и васкуларне болести, изгледа да у скелетним зглобовима адипонектин испољава другачију, проинфламаторну активност која утиче на деградацију матрикса. Плазма вредности адипонектина у пацијената са RA-ом су височије него у здравих контрола, уз то вредности адипонектина у синовијалној течности су веће код пацијената са RA него код пацијената са остеоартритисом. (Otero, M. et al. 2006; (28). Високе вредности адипонектина такође су забележене код пацијената са SLE у поређењу са здравим контролама, мада интригантно, међу SLE пацијентима они са инсулинском резистенцијом, показивали су сигнификантно ниже вредности у односу на пацијенте без инсулинске резистенције.

У хуманим синовијалним фибробластима, адипонектин селективно индукује два од главних медијатора RA преко p38 MAPK путева, IL-6 и matrix metalloproteinase (MMP1) (Ehling, A. et al. 2006) (14)

Хондроцити испољавају функционалне адипонектин рецепторе, чија активација доводи до индукције NOS2 сигналним путевима преко PI3 киназа: хондроцити на које је већ деловао адипонектин слично промовишу повећање IL-6, MMP3, MMP9, MCP1 (моноцитно хемотактичког протеина 1) и синтезу, (али не и ослобађање простагландина E2 или леукотриена B4 или TNF)

Све заједно, ови резултати указују да би вредело труда да се адипонектин уврсти у потенцијални медикаментозни таргет, приликом лечења болести дегенеративног реуматизма. С друге стране, високе вредности адипонектина које испољавају пацијенти са RA могле би

се тумачити у контексту превазилажења, добро познатих проинфламаторних ефеката лептина, кроз, неутрализацију проинфламаторних ефеката TNF и редукцију синтезе IL-6 и C-reaktivnog proteina у реуматоидном артритису.

У контексту поменутог, треба указати на открића, да адипонектин потенцира злоћудност колаген-индукованог артритиса на мишу, као и она која указују да Etanercept (солубилни фузиони протеин, који се специфично везује за TNF) који се користи у лечењу RA, повећава концентрацију адипонектина код жена са RA. До сличних резултата дошли су и други аутори, који су користили друге анти TNF лекове као Infliximab.

Резистин

Резистин је димерични протеин који је добио име по својој очитој особини да изазове инсулинску резистенцију код миша као анималног модела. Припада FIZZ (молекулама нађеним у инфламаторној зони) фамилији, познатој још и као RELM (резистину сличне молекуле). Резистин је откривен у адипоцитима, макрофазима и другим ћелијским типовима. (Steppan, C. M. et al. 2001)(33)

Иако је познат по томе што изазива инсулинску резистенцију, још увек се не зна да ли се та његова особина односи само на глодаре. И док се са усхићењем о овој теорији говорило на основу раних резултата проучавања, јер је упућивала на директну везу између гојазности и инсулинске резистенције, емоције су спласнуле врло брзо са гомилом нових контрадикторних резултата добијених не само на глодарима него и људима (Steppan, C. M. et al. 2001) (33)

Резистин и инфламација

У хуманој патологији резистин је присутан у збивањима током инфламаторних стања, с обзиром да га у одређеним концентрацијама луче мононуклеарне ћелије.

Везе између вредности резистина и других молекула се огледају у узајамној позитивној корелацији; са молекулима ICAM1, код пацијената са обструктивном апнејом у току спавања, или и код пацијената са атеросклерозом и са другим маркерима инфламације као што су солубилни TNF-R тип II и липопротеинска фосфолипаза A2 (Harsch, I. A. et al. 2004; Reilly, M. P. et al. 2005)(8,20)

Шта више за LPS се зна да индукује генску експресију за резистин у хуманим и муриним макрофазима механизмом побуђивања инфламаторне цитокине каскаде, па у хуманој периферној крви резистин из моноједарних ћелија изгледа да и индукује и бива индукован IL-6, I TNF-ом (индукцију ових цитокина изазива резистин преко NF/В пута).

Након свега поменутог и за Резистин би се такође могло очекивати да буде саставни део запаљеног миљеа у RA, то уосталом потврђује налаз резистина у плазми и синовијалној течности пацијената са RA. Интра-артикуларном апликацијом резистина у зглобове миша, је с друге стране могуће изазвати, артритису слично стање са леукоцитном инфилтрацијом синови-

јалног ткива, хипертрофијом синовијалног лејера са формирањем пануса. Упркос томе вредности резистина у плазми пацијената са RA се не разликују од вредности нађених код здравих контрола. Неке студије додуше у својим истраживањима, добијеним резултатима указују вредности резистина могу бити повишене у синовијалној течности али не и у плазми (што показује да циркулишући нивои адипокина ултимативно не одсликавају стање зглобова) разлог тој дискрепанци могла би или повећана пермеабилност инфламиране синовијалне мембране или прости епифеномен (Otero, M. et al. 2006)(28)

И овде треба нагласити да код болесника третираних са моноклоналним анти-TNF алфа, антителом, Infliximabом долази до пада серумског резистина. Поред свега реченог, за сада нема података који би са сигурношћу могли дефинисати улогу резистина на нивоу зглобова. нарочито хондроцита

Висфатин

Висфатин је инсулин-миметични адипонектин откривен најпре у јетри, скелетним мишићима и коштаном сржи као growth factor за Б лимфоцитни прекурсор (друго име pre-B-colony enhancing factor или PBEF) и NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferasa).

Претпоставља се да има миметичке особине инсулина, улога висфатина међутим у регулисању метаболизма глукозе, као и способност везивања за инсулинске рецепторе је још увек предмет дебате. (Fukuhara, A. et al. 2005;. 2004;Fukuhara, A. et al. 2007)(16)

Анимални модели у стањима акутног плућног оштећења и сепсе показују друге начине регулације лучења. Вредности циркулишућег висфатина су зависне од WAT, са којим корелишу. Повећана синтеза m-vistfatin RNA, бележи се у случају адипоцитног сазревања, док синтезу висфатина контролише неколико фактора, у које спадају глукокортикоиди, TNF, IL-6 I хормон раста. Висфатин не продукује само WAT, него и неутрофили под дејством ендотоксина у којима спречава апоптозу механизмом који иде преко caspaze.

Повишене вредности циркулишућег висфатина срећу се и код пацијената са инфламаторним болестима црева, код којих се повишене вредности m-RNA бележи у интестиналном епителијуму.

За висфатин је доказано да индукује хемотаксу и синтезу IL-1beta, TNF, IL-6 и костимулаторне молекуле од стране CD14+ моноцита, самим тим подстиче све пролиферативне одговоре лимфоцита, који се остварују интрацелуларно кроз p38 и MEK1. Као додаток, треба навести да се вредности циркулишућег висфатина које се региструју у RA више него у здравим контролама. (Otero, M. et al. 2006)(28)

Што се тиче физиолошке улоге висфатина и његовог значаја у склопу свеопштег патофизиолошког аспекта RA, она је још увек нејасна. Могла би као што је речено за претходни адипокин, бити модулаторна у склопу све општег инфламаторног догађаја, или његове повишене вредности могу бити једноставно, епифеномен.

Проинфламаторна улога висфатина би ипак, како се указују неке новине, у повоју још увек, могла бити, улога деструктивног медијатора зглобне инфла-

мације, усмерена ка хондроцитима и синовијалним фибробластима (Gosset, M. et al. 2008; Brentano, F. et al. 2007). (17,5)³

Нови адипокини у реуматским болестима

И док су у претходним излагањима описана углавном достигнућа у разумевању улоге најрелевантнијих адипокина и њихове улоге у самом процесу инфламације и реуматским болестима, потребно је нагласити да се пуно ради на откривању и других, новијих адипокина за које се претпоставља да би могли испољавати такође важну улогу у процесу инфламације и имуних реакција, што би значило самим тим и у реуматским болестима у другим инфламаторним артропатијама

Апелин

Апелин спада у групу биоактивних пептида, који када је први пут изолован, идентификован као orphan G-protein-coupled receptor APJ. Под дејством TNF, уколико се он апликује анималном моделу-мишу, долази до повећаног стварања апелина у адипозном ткиву али и у плазми.

Интригантан је податак да уколико се експериментална животиња стави на дијету за индукцију гојазности, бележи се пораст броја макрофага, и прогресивни раст проинфламаторних молекула попут TNF у масном ткиву.

Могло би се с тога извести закључак, да је могуће предвидети, шта претерана продукција апелина, у гојазних значи, - адаптивни механизам, као покушај да се предупреди настанак поремећаја условљених гојазношћу - хроничне инфламације ниско-афинитетне инфламације.

Васпин

Hida и сарадници је открио да се Васпин ствара у висцералном масном ткиву, као serpin (serin-protease inhibitor) Експериментално давање васпина гојазним мишевима, побољшавало је стање глукозне толеранције и инсулинске осетљивости, чак и мењао стање алерисане генске експресије, одговорне за инсулинску резистенцију.

Одговор масног ткива, синтезом васпина, је највероватније компензаторни механизам на гојазност и инфламаторне компликације које иду с тим.

Хепцидин

Хепцидин је откривен 2001 год. Као уринарни антимикробни пептид, који се синтетише у јетри, а тек је доцније идентификован као адипонектин. Описан је као кључни регулатор хомеостазе гвожђа. Његова продукција у јетри не зависи само од хомеостазе гвожђа, него и од хипоксије и инфламаторних стимулуса.

Индуковање синтезе хепацидина у култивираним ћелијским културама и муриним моделима углавном се врши преко акутних инфламаторних стимулуса, углавном IL-6 преко СТАТ3 механизма.

Од посебне важности да вредности хепцидина скачу у поремећајима који се тичу опште инфламације, што резултује хипоферемидом, која настаје услед комбинованог поремећаја; смањене апсорпције гвожђа у ду-

оденуму и повећане секвестрације гвожђа макрофази-ма.

Смањење серумског гвожђа, које настаје као последица поменутих механизма, с једне стране, ограничава доступност гвожђа у процесу еритропоезе, а с друге, доприноси анемији који се среће у инфекцијама и инфламацији. Смањење концентрације екстрацелуларног гвожђа, под утицајем хепцидина, највероватније ограничава доступност гвожђа инфективним микроорганизмима, самим тим доприноси јачању одбране домаћина.

Оментин

Оментин је протеин од 40 kDa, секретује га адипозно ткиво оментума, и присутан је у високим концентрацијама у плазми, који је раније био познат као интелецитин, нови тип Ca²⁺ лецитин зависан, са афинитетом за galactofuranosyl residue (ове задње су, саставни делови патогена и доминантних имуногена)

С тога је било логично предпоставити да се биолошка функција оментина/интелецитина огледа у специфичном препознавању патогена и бактеријских компоненти, што представља важну улогу у реакцијама неспецифичног имунитета на инфекције паразитима. Шта више, неколико студија је показало да је генска експресија за оментин алтерисана у стањима инфекције и гојазности.

Курег и сарадници бележи повећану генску експресију оментина у епителним ћелијама ваздушних простора, код пацијената са астмом. Различита експресија m-RNA оментина, у масном ткиву оментума, среће се и код пацијената са Кроновом болешћу, што може да оментин стави у позицију новог кандидата потенцијално активног у процесима одржавања хроничне инфламаторне болести код људи.

ЗАКЉУЧАК

Могући будући терапијски модалитети у лечењу инфламаторних обољења цитокинима

Из свега изложеног, постаје јасно да адипокини имају многобројне и разноврсне улоге у људском телу, с тога и напори који се улажу на пољу истраживања ове области имају оправдања јер откривају fine везе које се остварују преко адипокина између WAT (белог масног ткива), метаболичког поремећаја, и инфламаторних (ауто)имуних поремећаја.

Иако је још толико тога нејасно, магловито, што се тиче места адипокина у будућим терапеутским интервенцијама, има га, и за то постоји неколико потенцијалних могућности. Пре свега, јако је пуно доказа који потврђују да високе концентрације лептина у крви, могу да промовишу инфламацију. Па би контрола тих вредности - регулација вредности циркулишућег лептина могла бити кључ у превенцији, лептином изазване инфламације.

У ту сврху би се користиле солубилне молекуле са великим афинитетом за везивање за лептин, попут оних за TNF, који се користи у реуматоидном артритису. Алтернативно, друго место деловања могао би бити лептин рецептор, средство деловања - моноклонално хума-

низовано антитело или мутантни лептини који би се везивали за рецептор без његове активације. При томе остаје ултимативно битно, да се таква активност на нивоу рецептора, никако не интерпонира са утицајем који има лептин на апетит, унос хране неби смео да буде ометен, при чему се посебно мисли на хиперфагију и обезитас. Утицај на мозак је одређен пропустљивошћу крвно-мождане баријере, па би управо она могла бити која би спречавала тај негативни утицај. За сада то је још увек непозната зона, јер за сада познати анти-лептин терапеутици су развијени да би контролисали адипостатичне ефекте лептина, а они пролазе крвно-мождану баријеру.

Заштитно дејство адипонектина које се испољава на крвне судове, нарочито анти-атеросклеротични ефекат, могао би се искористи у болестима где су они највише погођени. Укључивање нових фармаколошких стратегија попут изналажења терапеутика за кориговање хипоадипоцитинемје, у дијабетес мелитусу, кардиоваскуларним болестима и другим метаболичким болестима могле би револуционарно променити уврежене ставове око лечења ових болести, а што је најважније предупредиле би се компликације, које су главни узроци смртности код ових болести.

Давање великих доза адипонектина екзогеним путем, у циљу постизања великих концентрација у серуму, највероватније би било без очекиваног ефекта, али давање лекова који би појачали ендегену синтезу адипонектина, као што су тиазолидини, могли би се показати као ефективни.

Не треба сметнути с ума да су примарни узроци гојазности и последичне инфламаторне компликације углавном нутриционе, последица стила живота, који подразумева уношење већих количина хране без пратне физичке активности да је прва линија фронта у лечењу гојазности и последичних поремећаја, односно компликација, које су праћене хиперпродукцијом читаве плеторе детерминантних адипокина, заправо захтева корекцију поменутих фактора.

Боље разумевање механизма преко којих адипокини делују, утире пут новијим приступима лечења, јер је само питање времена када ће ти механизми бити у потпуности разјашњени а самим тим и њихово фармаколошко-терапијско увођење у борбу против инфламаторних стања, и у чијој основи лежи гојазност.

Кључне тачке:

- Адипокини су солубилни фактори, које превалентно лучи бело масно ткиво. За њих се може рећи да имају важну улогу у модулисању инфламаторног и имуног одговора.

- Иако је за неке дефинитивне закључке рано, резултати интензивних проучавања указују да су адипокини укључени у процесе који се одигравају у релевантним дегенеративним и болестима запаљенског реуматизма.

- Иако многе функције ових молекула тек треба да се открију, адипокини стоје интерпонирани између метаболизма и имуности, моделишући не само инфламацију него и имуни и аутоимуни одговор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS 1996 Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382:250-Bates SH,
2. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide Cartilage 16:1101-9 induced by local abnormal leptin activity? *Curr Rheumatol Rep* 7:79-81
3. Bernotiene E, Palmer G, Gabay C 2006 The role of leptin in innate and adaptive immune responses. *Arthritis Res Ther* 8: 217
4. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A 2005 Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 174:5789-95
5. Brentano F, Schorr O, Ospelt C, Stanczyk J, Gay RE, Gay S, Kyburz D 2007 Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. *Arthritis Rheum*.
6. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A 2003 Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62:952-6
7. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, Pottier P 2003 Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 48:3118-29
8. Expression in osteoarthritic chondrocytes: possible molecular target for osteoarthritis therapeutic intervention. *Ann Rheum Dis* 66:1616-21
9. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C 2001 Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 15:2565-71
10. Fruhbeck G 2006 Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J* 393:7-20
11. Fraser DA, Thoen J, Reseland JE, Forre O, Kjeldsen-Kragh J 1999 Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin Rheumatol* 18: 394-401
12. Gualillo O 2007 Further evidence for leptin involvement in cartilage homeostases. *Osteoarthritis Cartilage* 15:857-60
13. Gualillo O, Eiras S, Lago F, Dieguez C, Casanueva FF 2000 Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sci* 67:2433-41
14. Ehling A, Schaffler A, Herfarth H, Tarner IH, Anders S, Distler O, Paul G, Distler J, Gay S, Scholmerich J et al. 2006 The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol* 176:4468-78
15. Fantuzzi G 2008 Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* 121:326-30
16. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H et al. 2005 Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 307:426-30
17. Gosset M, Berenbaum F, Salvat C, Sautet A, Pigenet A, Tahiri K, Jacques C 2008 Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 58:1399-409
18. Harsch IA, Koebnick C, Wallaschofski H, Schahin SP, Hahn EG, Ficker JH, Lohmann T, Konturek PC 2004 Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome--the link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit* 10:CR510-5
19. Iliopoulos D, Malizos KN, Tsezou A 2007 Epigenetic regulation of leptin affects MMP.
20. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ 2005 Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 111:932-9

21. Lago R, Gomez R, Otero M, Lago F, Gallego R, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O, 2008 A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 16:1101-9
22. Lee SW, Kim JH, Park MC, Park YB, Lee SK 2008 Adiponectin mitigates the severity of arthritis in mice with collagen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 37:260-8
23. Matarese G, Leiter EH, La Cava A 2007 Leptin in autoimmunity: many questions, some answers. *Tissue Antigens* 70: 87-95
24. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N et al. 2001 PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 50:2094-9
25. Matsuzawa Y 2006 Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:35-42
26. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H 2007, Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 178:1748-58
27. Otero M, Gomez Reino JJ, Gualillo O 2003 Synergistic induction of nitric oxide synthase type II: in vitro effect of leptin and interferon-gamma in human chondrocytes and ATDC5 chondrogenic cells. *Arthritis Rheum* 48:404-9
28. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O 2006 Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:1198-201
29. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O 2005a Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 579:295-301
30. Otero M, Lago R, Lago F, Reino JJ, Gualillo O 2005b Signaling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Res Ther* 7:R581-91
31. Rodolfo Gomez et al., Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases. posted on 24 February 2009 as Manuscript JME-08-0131
32. Simopoulos T, Malizos KN, Iliopoulos D, Stefanou N, Papatheodorou L, Ioannou M, Tsezou A 2007 Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage* 15:872-83
34. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA 2001 The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307-12
35. Takeda S, Karsenty G 2008 Molecular bases of the sympathetic regulation of bone mass. *Bone* 42:837-40
36. Teichtahl AJ, Wluka AE, Proietto J, Cicuttini FM 2005 Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects. *Med Hypotheses* 65:312-5
37. Tong KM, Shieh DC, Chen CP, Tzeng CY, Wang SP, Huang KC, Chiu YC, Fong YC, Tang CH 2008 Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K,
38. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB 2006 Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 8:264-80
39. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabuchi M, Okada-Iwabuchi M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T et al. 2007 Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat.*