

ILYÉS ISTVÁN DR.

Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Családorvosi és Foglalkozás-Egészségügyi Tanszék, Debrecen

BARNA ZSÍRSZÖVET ÉS HUMÁN ELHÍZÁS

A történet folytatódik...

BÁR A BARNA ZSÍRSZÖVET (BAT) MŰKÖDÉSÉT ÉS AZ ADAPTÍV HŐTERMELÉS SZEREPÉT AZ ENERGIAEGYENSÚLY SZABÁLYOZÁSÁBAN AZ UTÓBBI ÉVTIZEDEKBEN INTENZÍVEN VIZSGÁLTÁK, A BAT ÉS A HUMÁN ELHÍZÁS KAPCSOLATA A LEGUTÓBBI IDŐSZAKIG TISZTÁZATLAN MARADT. E KÉRDÉS MEGÍTÉLÉSÉBEN AZONBAN A BAT JELENLÉTÉNEK IGAZOLÁSA FELNŐTTKORBAN ÉS AZ ELŐREHALADÁS A BAT MŰKÖDÉSÉNEK JOBB MEGÉRTÉSÉBEN RADIKÁLIS VÁLTOZÁST EREDMÉNYEZETT.

JELEN MUNKA ELŐSZÖR A BAT HŐTERMELÉSÉNEK ALAPKÉRDÉSEIVEL, A BAT ÉS A HUMÁN ELHÍZÁS KAPCSOLATÁRA VONATKOZÓ KORÁBBI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEIVEL FOGLALKOZIK, ÉS BEMUTATJA A BAT JELENLÉTÉT FELNŐTTKORBAN IGAZOLÓ ALAPVIZSGÁLATOKAT. ÖSSZEFOGLALJA EZUTÁN A BAT FEJLŐDÉSÉVEL, ENNEK REGULÁCIÓJÁVAL KAPCSOLATOS ÚJ EREDMÉNYEKET, S KIEMELI A BEIGE/BRITE ZSÍRSEJTEK JELENTŐSÉGÉT. ÁTTEKINTI A BAT ÚJABBAN MEGISMERT FUNKCIÓIT, VALAMINT A BAT-SEJTEK EXPANZIÓJÁT ÉS A FEHÉR ZSÍRSEJTEK „BARNULÁSÁT” FOKOZÓ FAKTOROKAT.

KONKLÚZIÓKÉNT MEGÁLLAPÍTHATÓ, HOGY A BEMUTATOTT EREDMÉNYEK NEM CSUPÁN A BAT ÉS A HUMÁN ELHÍZÁS KAPCSOLATÁT BIZONYÍTJÁK, DE A BAT AKTIVÁCIÓJA AZ ELHÍZÁS ÉS A KAPCSOLÓDÓ BETEGSÉGEK KEZELÉSE TERÉN ÚJ UTAT JELENTHET.

Kulcsszavak: barna zsírszövet (BAT), adaptív hőtermelés, BAT felnőttkorban, a BAT fejlődése, fehér, barna és beige/brite zsírsejtek, új BAT funkciók, BAT expanziót és a fehér zsírsejt barnulását okozó faktorok

BROWN ADIPOSE TISSUE AND HUMAN OBESITY – THE STORY IS GOING ON... ALTHOUGH THE FUNCTION OF BROWN ADIPOSE TISSUE (BAT) AND THE ROLE OF ADAPTIVE THERMOGENESIS IN REGULATION OF ENERGY BALANCE WERE INTENSIVELY STUDIED DURING THE LATE DECADES, RELATIONSHIP BETWEEN BAT FUNCTIONS AND HUMAN OBESITY WAS NOT PROPERLY ELUCIATED UNTIL THE LATEST TIME. HOWEVER, RECENT IDENTIFICATION OF FUNCTIONAL BAT IN ADULT HUMANS AS WELL AS IMPORTANT ADVANCES IN UNDERSTANDING OF BAT FUNCTION RADICALLY CHANGED OUR POINT OF VIEW ON THIS TOPIC.

THIS PAPER FIRSTLY DEALS WITH BASIC QUESTIONS OF BAT THERMOGENESIS AS WELL AS EARLIER RESULTS ON THE CONNECTION BETWEEN BAT AND HUMAN OBESITY, AND BASIC STUDIES FOR IDENTIFICATION OF BAT IN ADULTS ARE ALSO DEMONSTRATED. THEN NEW RESULTS ON BAT DEVELOPMENT AS WELL AS ITS REGULATION ARE SUMMARISED, AND THE IMPORTANCE OF BEIGE/BRITE FAT CELLS IS EMPHASISED. ADVANCES IN NEW BAT FUNCTIONS AND FACTORS INCREASING EXPANSION OF BAT CELLS AND „BROWNING” OF WHITE FAT CELLS ARE ALSO REVIEWED.

THE PAPER’S CONCLUSION IS THAT RECENT RESULTS DEMONSTRATED PROVE NOT ONLY THE ROLE OF BAT IN HUMAN OBESITY BUT THEY SUGGEST THAT BAT ACTIVATION CAN BE A NEW APPROACH TO THE THERAPY OF OBESITY.

Keywords: brown adipose tissue (BAT), adaptive thermogenesis, BAT in adult humans, BAT development, white, brown and beige/brite fat cells, new BAT functions, factors increasing BAT expansion and white fat cell browning

A zsírszövet két alapvető formája a fehér és a barna zsírszövet (white adipose tissue – WAT és brown adipose tissue – BAT). A WAT fő fiziológiai funkciója a szervezet szükségletét meghaladó energia triglicerid formájában történő raktározása, szükség esetén a szabad zsírsavak (free fatty acids – FFA-s) mobilizálása, az újabban megismert endokrin és immunfunkciók betöltése mellett. A BAT viszont a magas mitochondrium tartalma és egy unikális szétkapcsoló fehérje (uncoupling protein-1 – UCP1) szöveti expressziója következtében a hőtermelésre specializálódott szövet, amelynek szerepe az energiafelhasználásban meghatározó (1). A hőtermelés mechanizmusa BAT-ban és az adaptív hőtermelés (adaptive thermogenesis – AT) szerepe az energiaegyensúly alakulásában, továbbá jelentősége a rágcsálók elhízásának létrejöttében a nyolcvanas években értékes eredményekre vezető élénk kutatások tárgya volt (2, 3, 4, 5). A BAT és a humán elhízás kapcsolata azonban a legutóbbi időszakig lényegében tisztázatlan maradt. A BAT számottevő jelenlétének bizonyítása felnőttkorban (6, 7, 8) azonban új kutatások kiinduló pontja lett, amelyek eredményei nem csak a BAT szerepének megítélését változtatták meg, de a humán elhízás kezelésében is új irányokat jelenthetnek (9, 10, 11).

Jelen munka célja a BAT működésével és az elhízásban betöltött szerepével kapcsolatos kutatások két hullámának áttekintése.

AZ ENERGIAFELHASZNÁLÁS KOMPONENSEI ÉS AZ ELHÍZÁS

Az elhízás patogenetikai tényezőinek kutatása során bizonyosodott be, hogy az elhízás kialakulásában az energiafelhasználás, illetve az energiahasznosítás is fontos szerepet játszhat. Az alapanyagcsere (resting metabolic rate – RMR) és a fizikai aktivitás energiaszükséglete (thermic effect of exercise – TEE) mellett az energiafelhasználás fontos komponense az adaptív hőtermelés (adaptive thermogenesis – AT) is, ami a környezeti hatásokra (táplálékfelvétel, hidegthatás, stressz) bekövetkező hőtermelést együtt jelenti (12). A táplálékfogyasztás által indu-

kált hőtermelés (thermic effect of food – TEF) egyik (obligát) része a tápanyagok felhasználásához szükséges energiát jelenti, a másik része adaptív (fakultatív) komponens (diet induced thermogenesis – DIT) (4, 13). A DIT állatkísérletes vizsgálata során derült ki, ha a táplálékfelvétel hosszabb időn át meghaladja az energiaszükségletet, az alkalmazott étrend mellett a hőtermelés-fokozódás (a DIT) nagyobb mértékűvé válik, vagyis az energiahasznosítás csökken, és emiatt kevésbé súlyos elhízás alakul ki, mint amilyen az energiabevitel alapján várható lenne (4, 13).

A jelenség magyarázatában fontos volt annak bizonyítása, hogy rágcsálókban a DIT és a hidegthatásra bekövetkező hőtermelés (non-shivering thermogenesis – NST) az adaptív hőtermelés két alapformája, és lényegileg azonos jelenségek. Mindkettő a szimpatikus idegrendszer kontrollja alatt áll és mindkettő fő szerve a BAT (4, 5, 13).

A nyolcvanas évek vizsgálatai azt is bizonyították, hogy az elhízás genetikusan állatmodelljei (az ob/ob egerek és a fa/fa patkányok) esetében a DIT csökkent mértékű. Ez a BAT csökkent funkcionális kapacitásának következménye, ami pedig a csökkent szimpatikus aktivációjára vezethető vissza (14). A szívesen fogyasztott táplálékokkal (cafeteria diet) túltáplált patkányok relatív rezisztenciája az elhízással szemben viszont a BAT hyperplasiájával és fokozott funkcionális kapacitásával magyarázható (15).

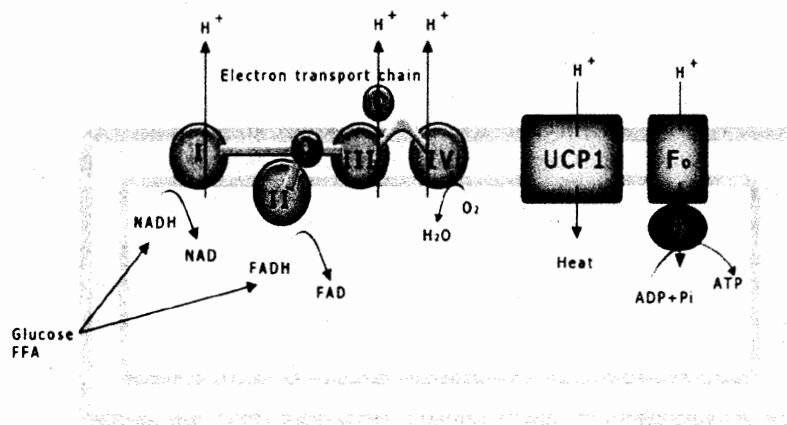
A BAT ÉS MŰKÖDÉSÉNEK ALAPJAI

Emlősökben a BAT az egyetlen hőtermelésre specializált szerv, hőtermelő kapacitása az izomszövetének mintegy tízszeresére tehető. A BAT emlősökben a testsúly 1-2%-át teszi ki, emberi újszülöttben a súlya 20-40 gramm. A BAT multilokuláris zsírsejtekből áll, míg a WAT unilokuláris adipocitákat tartalmaz. A BAT gazdagon vaszkularizált, szimpatikus beidegződése bőséges, a barna zsírsejtek mitochondriumokban gazdagok (3, 16).

A BAT működésének fő regulátora a noradrenalin (NA), ami a BAT adipociták β -adrenoreceptorain fejt ki hatását (3, 14, 17). A β -adrenoreceptorok a G-protein receptor-család tagjai; a BAT β_1 - és β_2 -adrenoreceptorait már a nyolcvanas években kimutatták. A NA a BAT mitochondriumaiiban stimulálja az ún. protonkonduktancia működését, ami biológiai unikum: a tápanyagok oxidációjának és az ATP-produkciónak a szétkapcsolódását jelenti (18, 19). Ezen mechanizmus működése révén az elektrontranszport-lánc működése során kialakult protongrádiens energiája hő formájában szabadul fel. A protonkonduktancia működése összefüggésben áll a belső mitochondriális membránon egy 3,3 Kda molekulásúlyú fehérje, az uncoupling protein (UCP, mai megnevezéssel UCP1) keletkezésével. Az intracelluláris szignál szerepét a szabad zsírsavak (FFAs) töltik be (1. ábra). A lipolízist a NA β -adrenoreceptor – adenilcikláz – cAMP

1. ÁBRA: A MITOCHONDRÁLIS PROTONKONDUKTANCIA VÁZLATA (34)

A SZABAD ZSÍRSAVAK ÉS A GLÜKÓZ OXIDÁCIÓJA SORÁN AZ ELEKTRONTRANSPORT-LÁNCRÁ ELEKTRON KERÜL ÉS PROTONGRÁDIENS ALAKUL KI. A PROTON VISSZATÉRÉSE A MITOCHONDRÁLIS MÁTRIXBA AZ F₀/F₁ ATP-ÁZON ÁT ATP KELETKEZÉSÉHEZ VEZET, AZ UCP1-EN ÁT TÖRTÉNŐ VISSZATÉRÉS ESETÉN AZ ENERGIA HŐ FORMÁJÁBAN SZABADUL FEL.



úton indítja el, majd az a proteinkináz-A (PKA) aktiváció, és végül a hormonszenzitív lipáz (HSL) stimulációja révén következik be (l. még alább is). Mint-hogy a FFAs egyben a hőtermelés fűtőanyagai, a lipolízis stimulálása egyszerre vezet a szubsztrát képződéséhez és a protonvezetési út intracelluláris szignáljához (19). A protonkonduktancia hőtermelő kapacitása az UCPI mennyiségének és aktivitásának függvénye (2, 3); akut termogén hatásra vagy adrenerg stimulációra a fehérje funkcionális aktivációja következik be: az ún. masked állapotból unmasked állapotba kerül.

A DIT SZEREPE A HUMÁN ELHÍZÁSBAN

Míg rágcslókban a BAT a hőtermelés legfőbb szervének bizonyult, emberben a felnőttkorban betöltött szerepe a legutóbbi évekig ellentmondásos maradt, noha aktivitására indirekt adatok utaltak. A DIT és a NST szubsztanciális azonosságának bizonyítását követően a BAT szerepét a humán elhízás kialakulásában a DIT tanulmányozásával közelítették meg.

Elhízottakban számosan vizsgálták a táplálék és a táplálék-összetevők hatására bekövetkező termogén válasz alakulását. Egy 16 közlemény adatait feldolgozó metaanalízisben 10 munkacsoport, kövér egyénekben csökkent posztprandiális hőtermelést mutatott ki, 6 közlemény viszont elhízottak és normális testsúlyúak esetében hasonló választ talált. Más közlemények is az elhízottak heterogén termogén választ regisztrálták táplálékfogyasztást követően. Az eredmények szerint az elhízottak heterogén populációt képviselnek, és csak egy hányadukban mutatható ki csökkent táplálék által indukált hőtermelés (20).

Az elhízás kialakulása és fennmaradása szempontjából fontos kérdés, hogy tartós túltáplálás során kimutatható-e az adaptív hőtermelés, a DIT csökkenése. Egy elemzés 26 közlemény eredményeit tekintette át: a munkák közel kétharmadában az elhízottak defektív hőtermelése volt kimutatható a tartós túltáplálás során (21).

Arra a kérdésre, hogy a csökkent termogén válasz az elhízás kialakulásában szerepet játszó anyagcsere-defektusnak vagy csupán a túlsúlyosságnak

a következménye-e, a posztprandiális termogenezis fogyás utáni vizsgálata választ adhat. Azt találták, hogy eredményes fogyókúra után a táplálékra adott csökkent termogén válasz nem normalizálódik (22).

TERÁPIÁS PRÓBÁLKOZÁSOK β_3 -AGONISTÁKKAL HUMÁN ELHÍZÁSBAN

A termogenezis β -adrenoreceptorokon keresztül mediált folyamat, a hőtermelés β -agonisták alkalmazásával fokozható (3). E vegyületek azonban nemkívánatos mellékhatásokkal járhatnak, mint a tachykardizálódás és a vérnyomás-emelkedés. Emiatt a gyógyszeripar olyan vegyületek előállítására törekedett, amelyek termogén hatást ezen mellékhatások nélkül érik el. A BAT specifikus β_3 -adrenerg receptorainak létezését a nyolcvanas években már kísérletes munkák támasztották alá, amelyek bizonyították, hogy β_3 -adrenerg receptorok fontos szerepet játszanak a lipolízis és a hőtermelés adrenerg stimulációjában (23). Emiatt ezt követően több gyógyszergyártó cég specifikus β_3 -adrenerg-agonista vegyületeket fejlesztett ki. A korai készítmények a kísérleti állatok kezelésében pozitív eredményekre vezettek, humán vizsgálatokban azonban kiábrándító eredményeket észleltek (24, 25). Ezt részben az állati és a humán β_3 -adrenerg receptorok közötti különbséggel magyarázták (23, 26). Miután a humán β_3 -adrenerg receptor szerkezete is ismertté vált (27), újabb és szelektívebb készítmények előállítására került sor. Sajnálatosan a β_3 -adrenerg agonistákkal történő kezelés hasznosága kérdéses maradt, amit azzal magyaráztak, hogy a BAT mennyisége és termogén kapacitása felnőttkorban nem számottevő (26). Ezt követően az érdeklődés a BAT-működés és a humán elhízás kapcsolatának továbbá a BAT működése farmakológiai befolyásolásának kutatása iránt csökkent. Az utóbbi években azonban markáns változások következtek be.

A BAT JELENLÉTE FELNŐTTEKBE, VÁLTOZÁSA HIDEGHATÁSRA

A radiológusok a ^{18}F -fluorodeoxyglucose-zal (^{18}F -FDG) végzett PET/CT-

vizsgálatok során figyeltek fel egyes páciensek esetében a nyakon és paraspinálián látható bizarr sötét területekre, különösen, ha a vizsgáltak excesszív légkondicionáló hatásnak voltak kitéve. A New England Journal of Medicine 2009-ben három tanulmányt publikált, amelyek PET/CT-módszer alkalmazásával bizonyították, hogy felnőtt egyének számottevő mennyiségű BAT-tal rendelkeznek (6, 7, 8).

Az első vizsgálatban a ^{18}F -FDG-felvétel a nyaktól a mellkasig terjedően aktív depókat mutatott ki. A biopsziás anyag immunhisztokémiai vizsgálata UCPI pozitivitást igazolt. A BAT mennyisége és a BMI értékek negatív korrelációt mutattak, ami a BAT-depók metabolikus szerepe mellett szól (6).

A második vizsgálatban az egészséges felnőttek PET/CT-vizsgálata hideghatás alatt és meleg hőmérsékleten történt. A BAT minták immunhisztokémiai feldolgozása mellett BAT markerek vizsgálatára is sor került. Hideghatásra a supraclavicularis BAT glükózfelvetele emelkedettnek bizonyult, s a mintákban az UCPI és a 2-es típusú jódthyronin deiodináz (T2DI) expressziója kimutatható volt. Mindez az aktív BAT jelenlétét igazolta (7).

A harmadik tanulmányban sovány és túlsúlyos férfiak vettek részt. A BAT, a testösszetétel és az energiefelhasználás megítélésére PET/CT, DEXA és indirekt kalorimetria vizsgálatára került sor. Hideghatás alatt a BAT-aktivitás 23/24 arányban volt kimutatható. A túlsúlyosak BAT aktivitása kisebb volt, mint a soványaké. A BAT aktivitással a test zsírtartalma és a BMI negatív, az alapanyagcsere viszont pozitív korrelációt mutatott. Eszerint a vizsgált felnőttek BAT aktivitása a túlsúlyosság esetén csökken (8).

Egy újabb tanulmányban a BAT-aktivitás és a hideg indukált hőtermelés (cold induced thermogenesis – CIT) összefüggésének vizsgálatában csak mérsékelt hideghatást alkalmaztak (19 vs. 24 °C, az éjszaka folyamán). A PET/CT-vizsgálat mellett az energiefelhasználás (energy expenditure – EE) mérése az éjszaka folyamán indirekt kalorimetriával történt. Az alkalmazott enyhe hideghatásra a BAT aktivitás és az EE növekedése volt észlelhető (28). Kérdés maradt, hogy az enyhe hideghatás folyamatos alkalmazása milyen hatással van a testsúly regulációjára.

Négy hétig tartó, napi 2 óra időtartamú hideghatásnak (10 °C) kitett férfiak BAT volumenét, oxidációs rátáját, glükózfelvételét tanulmányozták az akklimatizáció előtt és azt követően, akut hideghatásra ¹⁸F-FDG-t és ¹¹C-acetátot alkalmazó PET/CT-módszerrel. A hideg akklimatizáció a BAT volumen és a BAT oxidatív metabolizmus növekedéséhez vezetett a vércukorszint egyidejű csökkenésével (29). Ez a BAT szerepére utal a glükóz-clearance alakulásában.

Vizsgálták, hogy a hideghatásra bekövetkező változásokban a vázizomzat mitochondriális uncoupling-ja, illetve a szubkután zsírszövet sejtjeinek barna zsírsejtekre alakulása (az ún. browning jelenség – l. alább) szerepet játszhat-e. Mérsékelt hideghatásnak (15-16 °C, naponta 6 óra 10 napon át) intermitálva kitett személyek esetén a PET/CT-vizsgálat mellett az izom- és a szubkután zsírszövet biopsziáját is elvégezték. A BAT-aktivitás és a NST fokozódása mellett a vázizomzat mitochondriális uncoupling-ja kizárható volt, és a szubkután zsírszövet mintáiban brown/beige zsírszöveti markerek nem voltak fellelhetők. Az intermittáló hideghatás tehát a BAT-aktivitás és a NST növekedését okozta (30).

A BARNÁ ZSÍRSZÖVET EREDETE ÉS FEJLŐDÉSE

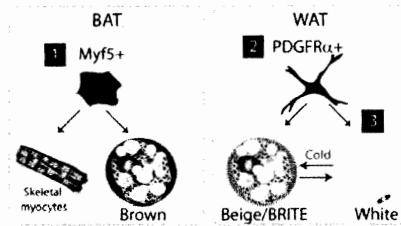
Az utóbbi időszakban fontos új eredményekre vezetett a BAT fejlődésének kutatása is. A mai tudásunk szerint az ún. klasszikus vagy konstitutív barna zsírszöveti sejtek azon mezenchimális eredetű progenitor sejtekből alakulnak ki, amelyek miogén faktor-5 (Myf5) fejlődési faktort expresszálják (9). A Myf5-pozitív progenitor sejtekből azonban nemcsak barna zsírsejtek, hanem vázizomsejtek is kialakulhatnak, előbbieket főként az interscapuláris vagy a perirenális régióban (31). Maga a Myf5-promoter a paraaxiális mezodermban jelenik meg; az izomsejtek és a barna zsírsejtek fejlődésének szétválása a tizedik embrionális nap után következik be. A Myf5-negatív progenitor sejtekből fehér-preadipociták, majd fehér zsírsejtek képződnek. A zsírsejtek harmadik formájának tekinthetők az ún. beige/brite zsírsejtek (32). Ezek a PDGFR α pozitív progenitor sejtekből alakulnak ki, s pl. a gonadális

fehér zsírszövetben szigetszerűen található. A beige/brite zsírsejtek emellett hideghatásra, adrenerg stimulációra vagy egyéb hatásokra (l. később) a fehér zsírsejtekből is képződhetnek (33). A jelenséget, amelynek a celluláris és molekuláris mechanizmusa még nem teljesen feltárt, a browning kifejezéssel illetik. Az eddigi adatok szerint a barna zsírszöveti sejtek a WAT-ban előforduló progenitor sejtekből történt de novo differenciálódás eredménye és a fehér zsírsejtek transzdifferentiálódásának következménye egyaránt lehet (10). A barna, a fehér és a beige/brite zsírsejtek kialakulásának kapcsolatát a 2. ábra mutatja. További, nem klasszikus barna zsírszöveti depót képeznek a torakális perivaszkuláris zsírsejtek is, az abdominális perivaszkuláris zsírsejtek viszont unilokulárisak. A torakális perivaszkuláris barna zsírsejtek és a vaszkuláris simaizomsejtek fejlődése között szoros összefüggést mutattak ki (9).

A BAT kialakulásában egy bonyolult, teljességében még nem ismert transzkripcionális reguláló kaszkád játszik szerepet. Ez elsősorban a barna zsírszövet kialakulásában és a hőtermelés folyamatában szerepet játszó gének működését szabályozza, de emellett hatással van a fehér zsírszövet és az izomszövet fejlődését meghatározó gének működésére is (9). A kaszkád működésében a peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) játszik meghatározó szerepet. Összefüggése a PPAR γ -coaktivátor-1 α (PGC1 α) és a PR domain containing 16 (PRDM16) transzkripciósszabályozókkal szelektív módon indukálja a barna zsírszövet fejlődését és a hőtermelést szabályozó gének expresszióját. A PPAR γ acetilációja és a PGC1 α foszforillációja növeli a transzkripciósszabályozó komplexek aktivitását (9). A PGC1 α aktivitás regulációjában fontos az SRC (steroid receptor coactivator) fehérjecsald szerepe is: az SRC1 fokozza, SRC2 és SRC3 csökkenti a PGC1 α PPAR γ -ra kifejtett koaktiváló hatását (34). A PRDM16 pedig, az ún. kötési partner molekulákkal együtt, növelik a barna zsírszöveti gének expresszióját és szupprimálják a fehér zsírszöveti gének hatását. A PRDM16 szerepet játszik a fehér zsírsejtek barnulásában, továbbá a myocyták barna zsírsejtekre alakulásában is.

A BMP (bone morphogenetic proteins) családba tartozó BMP7 nélkülözhetet-

2. ÁBRA: A ZSÍRSEJTEK TÍPUSAI (9)



len a BAT fejlődésében, a barna zsírsejtek mitochondriális aktivitásának alakulásában és beige sejtek képződésében is; a BMP8/a is növeli a BAT termogén kapacitását (9, 10).

ÚJABB ISMERETEK A BAT MŰKÖDÉSÉRŐL

Az utóbbi években a BAT hőtermelésének további részleteire derült fény és új ismeretek születtek a BAT további fiziológiai funkcióiról is.

A szimpatikus stimuláció hatására a katekolaminok (pl. a norepinephrin) egyrészt indukálják a hőtermelésben szerepet játszó gének expresszióját, másrészt a lipolízis folyamatához vezetnek.

A termogenezisben alapvető szerepet játszó, a belső mitochondriális membránon elhelyezkedő UCP1 expressziójához szükség van a PGC1 α -nak, a nukleáris receptorok transzkripcionális coaktivátorának a jelenlétére is. Az intracelluláris lipolízis termékét jelentő FFA pedig nemcsak a β -oxidáció szubsztrátjaként szolgál, hanem növeli BAT-ban az UCP1 expresszióját is (9). A leptin is rendelkezik az UCP1 expresszióját fokozó hatással (11). A katekolaminok a barna zsírsejtek felszínén a β -adrenerg receptorokhoz kötődnek és beindítják a jelátviteli rendszer működését. A humán BAT a β_3 -adrenoreceptor mellett β_1 -adrenoreceptort is expresszál, emellett a humán és a rágcsálók β_3 -adrenoreceptorának kötőképessége is eltér (11). A jelátviteli rendszer, amint láttuk, magában foglalja a cAMP-t és a proteinkináz A-t (PKA). A PKA foszforillálódását követően a hormon-szenzitív lipáz aktivációja (HSL) következik be. Ahhoz azonban, hogy az enzim a Tg molekulákról szabad zsírsavakat hasítson le, a lipid dropletre nézve védőhatású perilipin A foszforillálódása és ezáltal bekövetkező aktivációja is szükséges. A Tg a benne gazdag lipoproteinekkal kerül a sejtbe az ún. CD36-transzport útján, az FFA

pedig a carnitin-shuttle révén jut be a mitochondriumokba (10). A katekolaminok nemcsak a lipolízist fokozzák, hanem a β -oxidációt is (9).

A pajzsmirigyhormonoknak a BAT működésére kifejtett hatása a specifikus pajzsmirigy-hormon receptorok (THR α és THR β) révén jut érvényre. A barna zsírsejtek 2-es típusú deiodináz enzimet (T2DI) tartalmaznak, aminek hatására a T₄ T₃-má alakul. A BAT adrenerg-stimulációja a T2DI aktivitásának fokozása révén növeli a T₄-T₃ konverziót. A T₃ fokozza a mitochondriális aktivitást és a termogenezisben szerepet játszó gének nukleáris transzkripcióját, közéjük értve az UCP-gént is. A THR β mediálja az UCP1 keletkezését, a THR α a fakultatív termogenezist, ugyanakkor a különböző szövetek domináns THR- α (11).

A termogenezis dominanciája mellett az utóbbi időben igazolták, hogy a barna zsírsejtek szerepet játszanak a triglicerid-clearance és a glükózfelvétel alakulásában is. A triglicerid-clearance szabályozásában meghatározó a sejtfelületen lévő FFA-transzlokáz hatású CD36 szerepe. Hideghatásnak kitett egerekben a lipoproteinek BAT-ba történő in vivo felvételét speciális vizualizációs módszerrel tanulmányozva kimutatták, hogy a felvétel a hideghatásra fokozódott, s a mértékét az LPL aktivitás és a CD36 expresszió is befolyásolta (35). Egészséges felnőttek PET/CT-vizsgálata során hideghatásra a supraclavicularis BAT glükózfelvételének emelkedését mutatták ki (7). Egy további vizsgálatban pedig a hideg akklimatizáció a BAT volumenének és oxidatív metabolizmusának növekedéséhez vezetett a vércukorszint egyidejű csökkenésével, ami szintén a BAT szerepére utal a glükóz-clearance alakulásában (29).

A WAT számos adipokint termel, ami miatt endokrin szervnek tekinthető. Ezek közül több a BAT-ban is termelődik (pl. az adiponektin), de vannak olyan faktorok, amelyek elválasztására kizárólag csak a BAT képes; ezeket BAT-okineknek, vagy BAT-eredetű adipokineknek nevezik (10). Ezek közé tartozik a FGF21, aminek termelését a hideghatás és az adrenerg-stimuláció fokozza (36). A BAT emellett más faktorokat is szekretál, mint az IL6 és a neurotrofikus faktorok: a nerve growth factor (NGF) és a brain derived neut-

rotrophic factor BDNF), amelyek szerepe eltérő a BAT-ban és a fehér zsírszövetben. A BAT szimpatikus innervációja és vaszkulaturája gazdagabb, így a sajátos parakrin és autokrin környezet az adipokinekre sajátos választ adását eredményezi.

A fehér zsírszövetben elhízásban és zsírdús táplálkozás esetén immunsejtek és makrofágok, mint inflammatorikus triggerek jelennek meg, ugyanakkor a BAT-ban ezek a sejtek nem akumulálnak. A mitochondriumokban gazdag BAT képes a szabad zsírsavak β -oxidációval történő felhasználására, míg a WAT-ban az FFA-túlterhelés (lipotoxicitás) vezethet az immunsejtek és a makrofágok felszaporodásához. A BAT mikrokörnyezete protektív tényező lehet a proinflammatorikus státusszal szemben, a WAT proinflammatorikus státusa viszont inzulinrezisztenciához (és annak következményeihez) vezet (10, 37).

A BAT EXPANZIÓJÁT FOKOZÓ FAKTOROK ÉS NON CANONIKUS TERMOGÉN STIMULÁTOROK

Az utóbbi időszakban számos faktort azonosítottak, amelyek a BAT expanzióját vagy a beige/brite zsírsejteknek a fehér zsírszövetben történő differenciálódását idézik elő.

A PPAR γ -agonista rosiglitason, egy inzulinérzékenyítő orális antidiabetikum, fokozza a BAT metabolikus aktivitását és szerepet játszik a WAT barnulási folyamatában is (38).

A ciklooxygenáz-2 (COX-2), a prosztaglandin szintézisben résztvevő enzim is elősegíti a barna zsírsejtek keletkezését a WAT-ban, az UCP1 expresszió indukcióját idézi elő az inguinális fehér zsírdepóban, de ezt nem váltja ki az interscapuláris BAT-ban (39).

A szív eredetű natriuretikus peptid (CNP) egerekben fokozza a fehér zsírsejtek barnulását és a hőtermelést, és humán zsírsejt kultúrán növeli a respirációs aktivitást (40).

Az ún. non canonicus termogén stimulatorok csoportjába sorolják azokat a faktorokat, amelyek alkalmazása az adrenerg receptorokhoz való kötődés nélkül növeli a BAT aktivitását. Közülük egyesekkel már kezdeti klinikai tapasztalatok is rendelkezésre állnak.

Az iriszin egy izom eredetű citokin (myokinin), ami a fizikai aktivitás hatásá-

ra egy membrán-proteiből (fibronectin type III típusú domen containing protein 5 – FNDC5) keletkezik, a fehér zsírsejtek barnulását indukálja, és fokozza a termogenezist (41). Az iriszin browning hatását klasszikus (supraclavicularis) BAT régióból származó humán WAT sejteken is igazolták, a rekombináns készítmények humán alkalmazása azonban eddig ellentmondó eredményekkel járt (42).

Ígéretes ágens a FGF21, amely a PGC1 α expressziójának fokozása útján aktiválja a BAT működését és fokozza felnőttben a fehér zsírsejtek barnulási folyamatát. A LY2405319 jelzésű analógja egy klinikai tanulmányban javította elhízott és T2DM miatt kezelt páciensek metabolikus profilját (43).

Amint láttuk, a T₃ indukálja a UCP1 gén expresszióját, és ez a hatás a THR β révén jut érvényre. Ebből kiindulva merült fel a THR β szelektív aktivációjának gondolata a BAT termogén képességének fokozására. Eddig több THR β -agonista vegyület (GC-1, GC-24, KB-141) vizsgálatára került sor kísérleti állatmodelleken (11). A humán alkalmazás lehetőségeinek és limitáló tényezőinek vizsgálata pedig ma még kutatások tárgya (44).

Egyes táplálék-összetevők is képesek a BAT aktivitásának fokozására; a kapszaicint és analógjait, a kapszinoidokat emelhetjük ki. A BAT működésének hideghatásra bekövetkező változásában az ún. átmeneti receptor potenciál csatornák (transient receptor potential channels – TRP) közül a TRPA1 és a TRPM8 működése is szerepet játszik. Kiderült, hogy ezen receptorok kémiai aktivációja a hideg környezet hatását utánozva aktiválja a BAT hőtermelését. A kapszaicin és a kapszinoidok a TRP1 agonistái. Humán vizsgálatok bizonyítják, hogy fogyasztásuk a BAT aktivitásának fokozását és elhízott egyének testsúlycsökkenését eredményezi (45). Attraktív megközelítés lehet a BAT transzplantáció, illetve sejtalapú terápia alkalmazása a BAT expanziójának elérésére. Állatmodellen túltáplálás okozta elhízásban a BAT transzplantáció kivédte a további súlygyarapodást és javította a glükóz-homeosztázist (10). Humán zsírszöveti stemsejtekkel és pluripotens indukálható progenitor sejtekkel is folynak vizsgálatok a BAT expanzió és a WAT barnulás tanulmányozására (9, 11).

KÖVETKEZTETÉS

A PET/CT technikával végzett vizsgálatok igazolták a BAT számottevő jelenlétét felnőtt egyéneknél, aktivitásának fokozódását hideghatásra, mennyiségének összefüggését a ponderozitással, és ösztönző hatással voltak a BAT-tal kapcsolatos kutatá-

sokra. A BAT fejlődésére és ennek regulációjára irányuló vizsgálatok pedig bizonyították a beige/brite zsírszövetek létét, a BAT volumenének és aktivitásának, valamint a fehér zsírszövetek „barnulásának” indukálhatóságát. A BAT működésének tanulmányozása feltárta a BAT szerepét a zsírszövet és glükóz-anyagcserében, és a BAT-

működés fokozására képes számos faktor is ismertté vált. Ezek az eredmények alapját képezhetik azon törekvésnek, ami farmakológiai intervencióval vagy sejttalapú terápiával, a BAT aktivitásának és fejlődésének fokozása útján az elhízásnak és metabolikus következményeinek kezelésére irányul.

IRODALOM

- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 227–359.
- Nicholls DG, Locke RM. Thermogenic mechanism in brown fat. *Physiol Rev* 1984; 64: 1–64.
- Rothwell NJ, Stock MJ. Whither Brown Fat? *Biosci Rep* 1986; 6: 3–18.
- Rothwell NJ, Stock MJ. Diet-induced thermogenesis. Concepts and mechanisms. *J Obesity and Weight Reg* 1987; 6: 162–169.
- Stock MJ. The role of brown adipose tissue and diet induced thermogenesis. *Proc Nutr Soc* 1989; 48: 233–240.
- Cypress AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509–1517.
- van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomer JW, et al. Cold activated adipose tissue in healthy adult men. *N Engl J Med* 2009; 360: 1500–1508.
- Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360: 1518–1525.
- Lee YH, Jung YS, Choi D. Recent advances in brown adipose physiology and its therapeutic potential. *Exp Mol Med* 2014; 46: e78.
- Townsend KL, Tseng YH. Brown adipose tissue. Recent insight into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte* 2012; 1 (1): 13–24.
- Reddy NL, Tan BK, Barber TM, et al. Brown adipose tissue: endocrine determinants on function and therapeutic manipulations as a novel treatment strategy for obesity. *BMC Obesity* 2014; 1:13.
- Horton ES. Introduction: an overview of the assessment and regulation energy balance in humans. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 972–977.
- Rothwell NJ, Stock MJ. Brown adipose tissue. Recent advances of *Physiol* 1984; 10: 349–384.
- Trayhurn P. The development of obesity in animal: the role of genetic susceptibility. *Clin End Metab* 1984; 13: 451–474.
- Scalafani A. Animal models of obesity: classification and characterisation. *Int J Obes* 1984; 491–508.
- Girardier L. Brown fat: An energy dissipating tissue. (In: Girardier L, Stock MJ (eds): *Mammalian Thermogenesis* Chapman and Hall; London: 1983. 50–98.
- Trayhurn P, Aschwell M. Control of white and brown adipose tissues by autonomic nervous system. *Proc Nutr Soc* 1987; 46:135–142.
- Nicholls DG, Cunningham SA, Rial E. The bioenergetic mechanism of brown adipose tissue thermogenesis. (In: Trayhurn P, Nicholls DG (eds): *Brown adipose tissue* Arnold; London: 1986. 52–85.
- Trayhurn P, Milner RE. Mechanism of thermogenesis: brown adipose tissue: *J Obes Weight Reg* 1987; 6: 147–161.
- Jéquier E. Does a thermogenic defect play a role in the pathogenesis of human obesity? *Clin Physiol* 1983; 3: 1–7.
- Sims EAH. Energy balance in human being. The problems of plentitude. 1986; 43: 1–101.
- Bessard T, Schuts A, Jéquier E. Energy expenditure and postprandial thermogenesis in obese women before and after weight loss. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 680–693.
- Arch JRS, Ainsworth AT. Thermogenic and antiobesity activity of a novel β -adreno-receptor agonist (BRL 26830A) in mice and rats. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 549–558.
- Fisher MH, Amend AM, Bach TJ, et al. A selective β_3 adrenergic receptor increases metabolic rate in rhesus monkeys. *J Clin Invest* 1998; 101: 2397–2393.
- Holloway BR, Howe R, Rao BS, et al. ICI D7114: a novel selective adrenoceptor agonist of brown fat and thermogenesis. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 262S–264S.
- Weyer C, Gautier JF, Danfort E. Development of beta3-adrenoceptor agonist for the treatment of obesity and diabetes – an update. *Diab Metab* 1999; 25: 11–21.
- Arc JRS. The brown adipocyte β -adrenoceptor. *Proc Nutr Soc* 1989; 48: 215–223.
- Chen KY, Brychta PJ, Linderman JD, et al. Brown fat activation mediates cold-induced thermogenesis in adult humans in response to a mild decrease in ambient temperature. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1218–E1223.
- Blondin DP, Labbé SM, Tingelstad Ch, et al. Increased Brown adipose oxidative capacity in cold-acclimated humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E438–E446.
- van der Lans AA, Hoek J, Brans B, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases non-shivering thermogenesis. *J Clin Invest* 2013; 123: 3395–3403.
- Seale P, Bjorg B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008; 454: 961–967.
- Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012; 150: 366–376.
- Granneman JG, Li P, Zhu Z, et al. Metabolic and cellular plasticity in white adipose tissue I: effect of β_3 -adrenergic receptor activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E608–E616.
- Ravussin E, Galgani JE. The Implication of Brown Adipose Tissue in Human. *Annu Rev Nutr* 2011; 31: 33–47.
- Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med* 2011; 17: 200–205.
- Chartoumpakis DV, Habeos IG, Ziros PG, et al. Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21. *Mol Med* 2011; 17: 736–740.
- Ortega MT, Xie L, Mora S, et al. Evaluation of macrophage plasticity in brown and white adipose tissue. *Cell Immunol* 2011; 271: 124–133.
- Wilson-Fritch L, Burkart A, Bell G, et al. Mitochondrial biogenesis and remodeling during adipogenesis and in response to insulin sensitiser rosiglitazone. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 1085–1094.
- Vegiopoulos A, Muller-decker K, Strzoda D, et al. Cyclooxygenase-2 controls energy homeostasis in mice by de novo recruitment of brown adipocytes. *Science* 2010; 328: 1158–1161.
- Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocyte. *J Clin Invest* 2012; 122: 1022–1036.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463–468.
- Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in human? *J Endocrinol* 2014; 222: R25–R38.
- Gaich G, Chien JY, Fu H, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab* 2013; 18: 333–340.
- Kurylowicz A. Stimulation of Thermogenesis via Beta-Adrenergic and Thyroid Hormone Agonists in Obesity Treatment. *Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2015; 6 (1): 1000145.
- Saito M. Brown adipose tissue as a therapeutic target for human obesity. *Obes Res and Clin Pract* 2013; 7: e432–438.