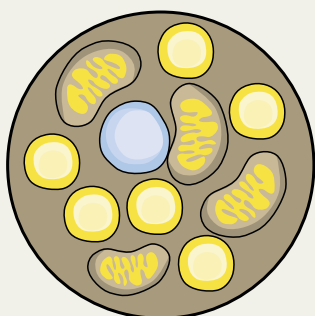


Zase NEDOPNU kalhoty!

Ještě nedávno se tuková tkáň považovala za pouhou zásobárnu energie a symbol nežádoucí obezity, která má značný podíl na tzv. civilizačních chorobách. Stále víc vědeckých poznatků však začalo podobně jednostranný pohled nabourávat a ukazovat, že **tuková tkáň není zbytečné zlo, ale má mnoho důležitých funkcí, bez nichž by se naše tělo neobešlo.**

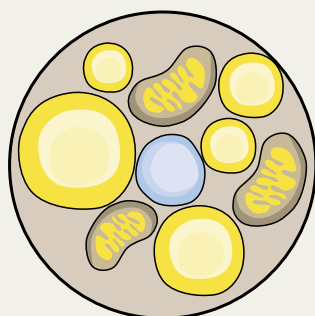
ODSTÍNY BUŇKY

Dosud vědci identifikovali tři různé typy tukových buněk – přibudou ještě další?



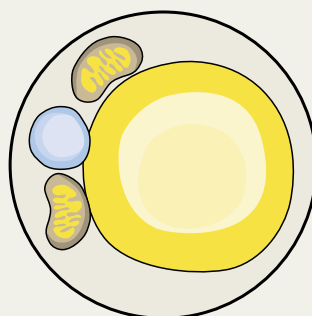
HNĚDÁ TUKOVÁ BUŇKA

Přeměňuje chemickou energii na teplo a chrání proti chladu.



BĚŽOVÁ TUKOVÁ BUŇKA

Nezralá buňka bílé tukové tkáně dozrává, aby spalovala tuk.



BÍLÁ TUKOVÁ BUŇKA

Nejběžnější tuková buňka slouží k ukládání tuku a nachází se v podkoží a v břišní dutině.



*Obezita je
nebezpečná,
protože se pojí
se zánětlivými
změnami v tukové
tkáni a doprovází
ji mnoho
metabolických
komplikací.*

Obezita samozřejmě neztratila na závažnosti. Za problematické se však už nepovažuje pouze samo množství tuku v těle – konkrétně druhu, jemuž se říká bílý a který skutečně slouží jako energetická zásobárna –, ale nebezpečné jsou změny ve fungování bílé tukové tkáně, k nimž dochází právě při velké nadváze. Ve světle nových objevů se dnes totiž na tukovou tkáň pohlíží jako na metabolicky velmi aktivní orgán s vnitřní sekrecí (neboli endokrinní orgán). Produkuje celou řadu látek podílejících se na ukládání a mobilizaci energetických zdrojů uvnitř tukových buněk, ale také hormony vyplavované do krve, které plní řadu úkolů. Mají vliv na energetickou rovnováhu organismu, ovlivňují metabolismus a citlivost tkání na inzulin, ale i zánětlivé procesy, pozměňují imunitní odpověď organismu, jejich účinky mohou působit dokonce i na nádorové bujení či kardiovaskulární choroby.

Tuková tkáň jako chemická továrna

Klíčovým krokem k poznání, že bílá tuková tkáň plní důležitou úlohu pro vylučování nezbytných hormonů, byl objev jednoho z nich – tzv. adiponektinu, k němuž významně přispěl Philipp Scherer z University of Texas Southwestern Medical Center v USA. Adiponektin pomáhá mj. regulovat hladinu glukózy a odbourávat mastné kyseliny a v současné době se intenzivně zkoumá na řadě předních vědeckých pracovišt – včetně Fyziologického ústavu AV ČR. Právě na jeho pozvání Philipp Scherer nedávno přijel do Prahy proslavit prestižní Burešovu přednášku. Neváhal označit tukovou tkáň doslova za chemickou továrnu v našem těle, což od počátku napovídala klinická pozorování: „Kupříkladu víme, že lidé trpící patologickým úbytkem tukové tkáně ve specifických částech těla mají asi nejzávažnější typ inzulinové rezistence a enormně ztučnělá játra. Už to samo o sobě vypovídá o velkém významu tukové buňky.“

Americký badatel potvrzuje, že spolupráce vědců zabývajících se preklinickým výzkumem na myších modelech s odborníky z klinické praxe postupně stále přesvědčivěji prokazovala, že tukové buňky nepředstavují pouze zásobárnu tuků, která může při nedostatečné kapacitě „přetéct“, ale že produkují různé látky bílkovinné povahy, některé ve velmi vysokém množství, jež se vzájemně ovlivňují s buňkami jiných typů a tvoří součást celé složité komunikační osy. Upozorňuje navíc, že v tukové tkáni nejsou pouze tukové buňky neboli adipocyty – ty v ní tvoří jen asi polovinu. Druhou polovinu představují převážně buňky imunitní, dále endoteliální, tvořící výstelku cév, a nervové buňky, jeli-

mastné kyseliny. Ty se dopravují krevní plazmou až do cílových tkání, které je využijí jako zdroj energie. „Jakmile se v organismu zvýší množství volných mastných kyselin, v ideálním případě se využijí – spálí. Mohou se ale též znovu uložit, nebo se změnit na látky, jimž říkáme lipotoxický mezičlánek. Sem patří i sloučeniny z rodiny tukových molekul zvané ceramidy.“

Samo slovo lipotoxický naznačuje, že dané látky představují pro tělo problém. Tukové buňky totiž sice v těle normálně fungují jako zásobárna tuků neboli lipidů, ovšem pokud je jich příliš, zátěž nevydrží. Přebytečné lipidy se „přelíží“ do jiných buněk, např. jater, ledvin, srdce či kosterního svalstva, kte-



Geneticky podmíněná obezita u myší

kož tuková tkáň je také bohatě protkána nervovými vlákny. „Nachází se v ní tedy mnoho typů buněk, jež se navzájem ovlivňují a společně, jako tkáň, hrají důležitou systémovou roli, kterou začínáme víc a víc oceňovat.“

Mezi řadou biologicky aktivních látek produkovaných tukovými buňkami je už zmíněný hormon adiponektin, který Philipp Scherer objevil. Jeho roli v našem těle prý nejlépe pochopíme, když se na tukovou buňku podíváme jako na jednotku, která v období hladovění nebo při zvýšené spotřebě energie štěpí tuky na glycerol a volné

ré však pro ně nemají potřebný prostor. Naruší se tím jejich funkce, což může vést až k buněčné smrti. Organismus se samozřejmě podobnému poškození brání. Proto když tuková buňka začne uvolňovat tukové zásoby, zároveň vylučuje – s trochou nadsázky – jakousi protilátku proti toxickým účinkům volných mastných kyselin. A tou je nám už známý hormon adiponektin, vysvětluje americký vědec: „Ten fakticky snižuje vedlejší účinky zmíněných ceramidů, které neustále vznikají při vysokých hladinách volných mastných kyselin v buňkách a v plazmě, přičemž utlumují řadu různých

ných procesů a v konečném důsledku způsobují inzulínovou rezistenci a záněty či zvyšují tempo buněčné smrti.“ Pokud tedy zmíněný hormon omezí nadměrné množství ceramidů, příznivě to ovlivní citlivost organismu k inzulínu, zlepší se protizánětlivé procesy atd. „V tomto kontextu je adiponektin součástí obranného mechanismu proti lipotoxicitě spojené se zvýšeným množstvím volných mastných kyselin.“

Bílý tuk si zatím drží svá tajemství

Vědci už detailně popsali interakci mezi buňkami tukové tkáně a játry, slinivkou a imunitním systémem. Na mnoho otázek však odpovědi teprve složitě hledají. „Stále se pokoušíme pochopit mechanismus, jímž tuková buňka posuzuje své prostředí a pak se rozhodne, jaké množství adiponektinu a dalšího hormonu – leptinu – potřebuje vyrobit. Zatím stále

nerozumíme celému zpětnovazebnému mechanismu, který řídí uvolňování těchto hormonů. Musíme lépe pochopit buněčnou biologii tukové buňky na molekulární úrovni z hlediska zpětných vazeb,“ připouští Philipp Scherer a tvrdí – bez nadsázky – že tukové buňky v podstatě určují metabolické zdraví celého organismu. energii totiž získáváme z cukrů a tuků – přičemž cukry se mohou nakonec také přeměnit na tuk. Nicméně, jak už bylo řečeno, buňky jater nebo ledvin nedokážou tuk bez problémů skladovat, je pro ně toxický. Postarat se o něj mají právě tukové buňky: v tomto ohledu jsou nenahraditelné a je potřeba, aby byly stále plně funkční.

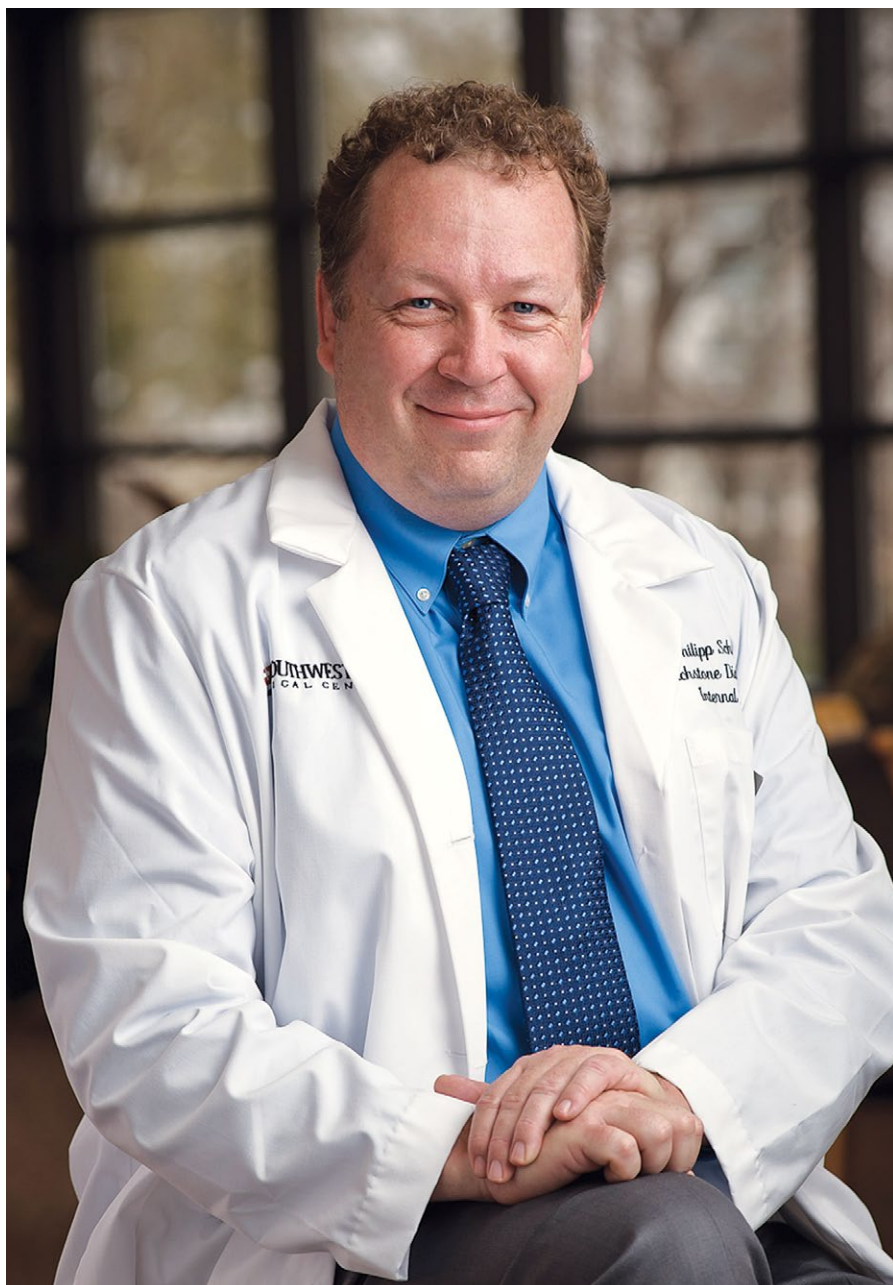
Žádoucí tuk versus nežádoucí obezita

Z předchozích řádků by se mohlo zdát, že vzhledem k bezpočtu jeho nezbytných funkcí vzali odborníci tuk přece jen trochu na milost a už nás nebudou nutit bojovat s nadváhou či obezitou. Opak je pravdou. Nejnovější poznatky stvrzují, nakolik nebezpečná je obezita: je totiž spojena se zánětlivými změnami v tukové tkáni a doprovází ji celá řada metabolických komplikací.

Prokazují to i experimenty prováděné v oddělení Biologie tukové tkáně Fyziologického ústavu AV ČR. V centru pozornosti tamních vědců jsou v první řadě fyziologické regulace metabolismu a jejich poruchy při obezitě a doprovodných onemocněních. Odhalují nové možnosti v prevenci a léčbě metabolických poruch ovlivňováním metabolismu tukové tkáně, který hraje významnou úlohu při hromadění tuku v těle. Kombinují pokusy na myších (mají dokonce speciální zvířecí modely obezity) a na buněčných modelech s klinickými studiemi a zkoumají mechanismy regulace metabolismu jak u zdravých, tak nemocných jedinců.

Není tuk jako tuk

Při pokusech, které ve Fyziologickém ústavu AV ČR provádějí s pomocí myšího modelu odolnosti nebo náchylnosti k obezitě vyvolané potravou, tedy studují >>



Philipp Scherer, University of Texas Southwestern Medical Center, USA

neobvyčejnou buněčnou i metabolickou plasticitu tukové tkáně – a to bílé i hnědé. Dosud se totiž věnovali pouze bílému tuku, který slouží jako zásobárna energie a kvůli němuž leckdo nedopne kalhoty či sukni. Existuje však i jiný typ tukové tkáně – hnědá. Dlouho se soudilo, že se vyskytuje pouze u novorozenců, případně i dospělých savců, pokud žijí v chladném prostředí či spí zimním spánkem – a to z jednoduchého důvodu: hnědý tuk energii neskladuje, ale naopak spaluje, přičemž vytváří velké množství tepla pro udržení potřebné tělesné teploty.

Cílem je objasnit, jestli a jak by bylo možné podpořit spalování tuku v těle a získat tak účinný nástroj proti obezitě.

Teprve poměrně nedávno však moderní zobrazovací metody odhalily, že i dospělí lidé mají ve svém těle různé velké ostrůvky hnědé tukové tkáně, např. v oblasti krku, kolem páteře, klíčních kostí či cév. Proč? Má hnědá tkáň ještě nějaké jiné funkce než tvorbu tepla? Jaké biochemické mechanismy se těchto procesů účastní? To byly zásadní otázky, které si vědci začali okamžitě klást.

Jedním z míst, na něž zaměřili pozornost, byly mitochondrie – vnitrobuněčné orgány s vlastní DNA, které jsou zásobárnami energie v buňce a také se podílejí na regulaci tak důležitých buněčných procesů, jako je buněčná proliferace, smrt atd. A trefili do černého!

Ukázalo se, že mitochondrie v hnědé tukové tkáni fungují jinak než v ostatních tkáních. energii, která se do buňky dostává, neukládají, ale pomocí zvláštní bílkoviny umožňují její řízené uvolňování v podobě tepla. Dotyčná bílkovina dostala nezvyklý název: odpřahující protein. Posléze byla popsána i struktura genu, který za jeho tvorbu zodpovídá.

Badatelé ve Fyziologickém ústavu AV ČR pod vedením Zdeňka Drahoty

a ve spolupráci s kolegy ze Švédska, včetně předních světových badatelů v této oblasti – Ole Lindberga a později Barbary Cannonové a Jana Nedergaarda ze Stockholm University – stáli již v sedmdesátých letech minulého století na začátku objevování záhad hnědého tuku. Společné výzkumy pak prokázaly význam specifických hormonů pro navození tvorby odpřahujícího proteinu. Přidáním daných hormonů do misek s tkáňovou kulturou hnědého tuku se skutečně podařilo v buňkách tvorbu odpřahujícího proteinu spustit. A posléze, to již ve spolupráci Jana Kopeckého s Lesem Kozakem z Jackson Laboratory v Maine v USA, se v roce 1991 podařilo vsadit gen odpřahujícího proteinu do myši takovým způsobem, že část její bílé tukové tkáně začala fungovat jako hnědý tuk. To vedlo ke kýženému výsledku: geneticky modifikované (transgenní) myši s odpřahujícím proteinem v bílém tuku neztloustly za podmínek, za nichž u „normálních“ myši vznikala obezita. Odtud už byl jen krůček k úvaze, zda by bylo možné cíleně podpořit syntézu odpřahujícího proteinu i v bílé tukové tkáni u savců, včetně člověka. A nešlo by dokonce u lidí podnítit tvorbu nové tukové tkáně, která by začala spalovat nadbytečnou energii?

Zmobilizujeme hnědý tuk proti nadbytečným kilogramům?

Cíl výše zmíněných úvah je jasný: objasnit, zda by bylo možné nějak podpořit spalování tuku v těle a najít tak spolehlivý a účinný nástroj k boji proti obezitě a potažmo možná i pro léčbu s ní souvisejících chorob, včetně cukrovky 2. typu a metabolického syndromu. Podle Jana Kopeckého k tomuto nápadu vedlo výzkumníky nejen zjištění, že transgenní myši s uměle navozenou tvorbou odpřahujícího proteinu v bílém tuku jsou odolné vůči obezitě, ale i mnohá starší pozorování, která prokázala vztah mezi množstvím hnědého tuku a odolností vůči obezitě u laboratorních zvířat krměných chuťově atraktivní dietou, kterou se zvířata ochotně přezírala. Je to

vlastně logické: hnědý tuk se postará o spálení přebytečné energie a její přeměnu na teplo, takže ji tělo neuloží do bílého tuku. Zdá se tedy, že hnědá tuková tkáň může hrát úlohu nejen v tvorbě tepla, ale i při regulaci tělesné hmotnosti. Nasvědčovala by tomu i první pozorování lidí, u nichž moderní zobrazovací metody prokázaly přítomnost hnědého tuku i v dospělosti. Vypadá to, že štíhlí mají hnědé tukové tkáně víc než obézní. Zatím však není zcela jasné, proč. Přibrali obézní proto, že hnědý tuk z nějakého důvodu postrádají, takže se jim nadbytečná energie nespaluje, ale ukládá? Nebo naopak mají štíhlí lidé více hnědého tuku proto, aby jim zajišťoval teplo, což obézní nepotřebují, protože je před chladem chrání vrstva bílého tuku? Je tento stav dán geneticky? Dá se ovlivnit stravou? Jakou roli hrají hormony?

„Navíc se ukazuje, že ani tukové buňky s odpřahujícím proteinem nejsou všechny stejné. V místech ukládání bílé tukové tkáně, zejména v podkoží, byly naleze-



MUDr. Jan Kopecký, DrSc.

Ředitel Fyziologického ústavu AV ČR

OBOR:

medicína, biochemie, biologie tukové tkáně, mechanismy energetické přeměny v mitochondriích, působení omega-3 mastných kyselin na obezitu a doprovodná onemocnění

DALŠÍ PŮSOBNÍ:

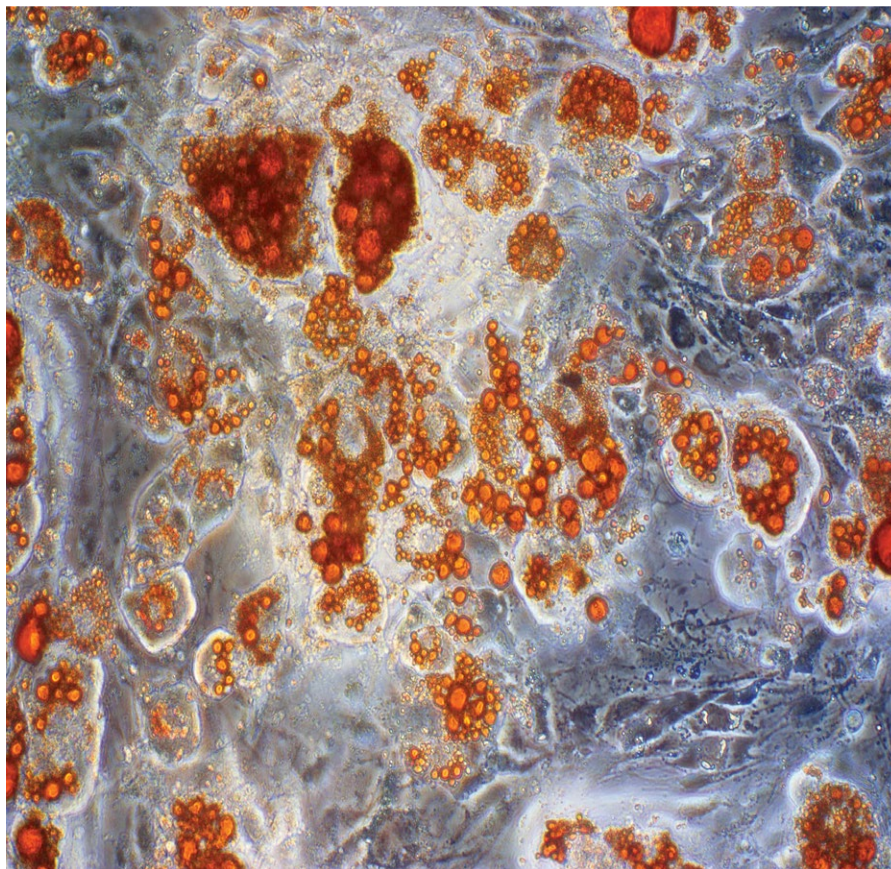
- › University of Ottawa v Kanadě
- › University of Stockholm ve Švédsku
- › University of Bari v Itálii
- › Roche Institute of Molecular Biology v Nutley (NJ) v USA
- › Jackson Laboratory v Bar Harbor (ME) v USA
- › International Research Scholar of the Howard Hughes Medical Institute, USA

ny tukové buňky, které mají neobyčejně vysokou schopnost zvyšovat tvorbu odpřahujícího proteinu působením nejrůznějších vlivů. Kupodivu, tyto buňky mají z vývojového hlediska blíže k buňkám svalovým než adipocytům klasického hnědého tuku, který se nachází na jiných místech v těle. Vytvářejí ostrůvky tzv. „béžového tuku“ (angl. beige nebo též brite fat), které jsou obklopeny bílým tukem,“ vysvětluje Jan Kopecký.

Zároveň přiznává, že snaha mnoha laboratoří a farmaceutických firem najít způsob, jak zvýšit tvorbu odpřahujícího proteinu, zejména u člověka, účinně tak navodit vytváření buňk hnědého, nebo béžového tuku, a tím snížit obsah nadbytečného bílého tuku u obézních osob, dosud nikam nevedla. Výzkumy v tomto směru však pokračují a uvidíme, co přinesou.

Fyziologický ústav AV ČR byl na začátku všech těchto snah. Řadu let tam zkoumali transgenní myši odolné vůči obezitě díky odpřahujícímu proteinu v bílém tuku a objevili některé nové mechanismy řízení metabolismu v adipocytech. Praktický dopad na léčbu obezity či jejích následků však jejich výsledky neměly. Proto se v posledních letech zaměřili na studium funkcí bílé tukové tkáně:

„Mimo jiné jsme zjistili, jak pozoruhodně plastická – či chcete-li přizpůsobivá – je tuková tkáň, jak pružně dokáže měnit velikost, počet svých buněk a také rychlost uvolňování nebo ukládání mastných kyselin. Uvolňování mastných kyselin z triacylglycerolů a jejich zpětný záchyt v těchto lipidových molekulách (tzv. cyklování mastných kyselin) je základem metabolickým pochodem, který v adipocytech probíhá a určuje jejich přizpůsobivost. Dostatečná plasticita bílé tukové tkáně je přitom nutná pro tzv. metabolickou flexibilitu, to znamená pro optimální nastavení metabolických procesů podle měnících se podmínek vnějšího prostředí.“ Fyziologové ověřují kupříkladu hypotézu, že právě tvárnost tukové tkáně, zejména potenciál tukových buněk zvyšovat svůj počet a měnit rychlost cyklování mastných kyselin, je důležitým faktorem, který omezuje



Adipocyty s kapičkami tuku v buněčné kultuře

toxické působení mastných kyselin uvolňovaných během spalování tukových zásob. Předpokládají, že právě snížená schopnost organismu aktivovat tyto procesy u některých obézních jedinců vede k metabolickým onemocněním.

A co dál?

Ve Fyziologickém ústavu AV ČR se již dříve podařilo prokázat příznivý účinek omega-3 polynenasycených mastných kyselin v prevenci poruch spojených s obezitou a jejich příznivý vliv na metabolismus. Nyní se zaměřují na význam uvolňování a zpětného záchytu mastných kyselin v buňkách bílé tukové tkáně pro odolnost vůči obezitě a doprovodným metabolickým poruchám. V pokusech na myších ukázali, že zejména působením omega-3 polynenasycených mastných kyselin spolu s omezením přísunu kalorií a pravidelnou fyzickou aktivitou lze v tukových buňkách dosáhnout vyššího, „správného“

nastavení rychlosti cyklování mastných kyselin, a tím omezit nepříznivé dopady obezity na zdravotní stav. Podobně působí i vystavení myši nižší teplotě, tedy podmínkám, které podobně jako fyzická aktivita vedou k vyššímu spalování mastných kyselin. Zkoumají především význam mitochondrií a zvyšování počtu buněk v tukové tkáni v těchto dějích.

„Výsledky vědců ve Fyziologickém ústavu, který stál na počátku výzkumů hnědého tuku, teď vedou k renesanci zájmu o bílý tuk. Ukazuje se, že ač bude asi vždy obtížné léčit obezitu tak, aby ubylo množství tukové tkáně, mohlo by se snad podařit změnit metabolismus bílé tukové tkáně a tím zabránit neblahým následkům jejího nadměrného hromadění,“ uzavírá Jan Kopecký. Nezbytným předpokladem úspěchu je však nejprve detailně poznat všechny základní molekulární mechanismy a chemické reakce vstupující do hry. A to je ještě běh na dlouhou trať, i když první milníky už mají vědci za sebou. ■