

## Magdalena Szopa<sup>1, 2</sup>, Aldona Dembińska-Kieć<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>2</sup>Zakład Biochemii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Wisfatyna — nowa adipokina

## Visfatin — new adipokine

### STRESZCZENIE

W tkance tłuszczowej jest produkowanych wiele substancji (w tym adipokin), które odgrywają ważną rolę w metabolizmie i procesach zapalnych. Wisfatyna jest nowo odkrytą adipokiną o dużej ekspresji w tkance tłuszczowej trzewnej zarówno u ludzi, jak i myszy. Jej stężenie we krwi wzrasta wraz z rozwojem otyłości. Wisfatyna odpowiada wcześniej opisaną cytokinie nazwaną PBEF, 52-kilodaltonowemu białku, którego ekspresja zachodzi w limfocytach. Wisfatyna powoduje wychwyt glukozy przez adipocyty i komórki mięśniowe *in vitro* oraz obniża stężenie glukozy we krwi u myszy. Co istotne, ten insulino-mimetyczny czynnik aktywuje receptor insulino-wy przez wiązanie się w innym miejscu niż insulina. Potrzebne są dalsze badania, by dokładniej opisać funkcję wisfatyny, a także by określić jej ewentualne zastosowanie w leczeniu schorzeń metabolicznych o współistniejących komponentach zapalnych, takich jak cukrzyca.

**Słowa kluczowe:** otyłość, trzewna tkanka tłuszczowa, cytokiny, wisfatyna

### ABSTRACT

Fat tissue produces a variety of secreted proteins (adipocytokines) with important roles in metabolism and inflammation. Visfatin is a newly discovered adipocytokine expressed at high levels in both

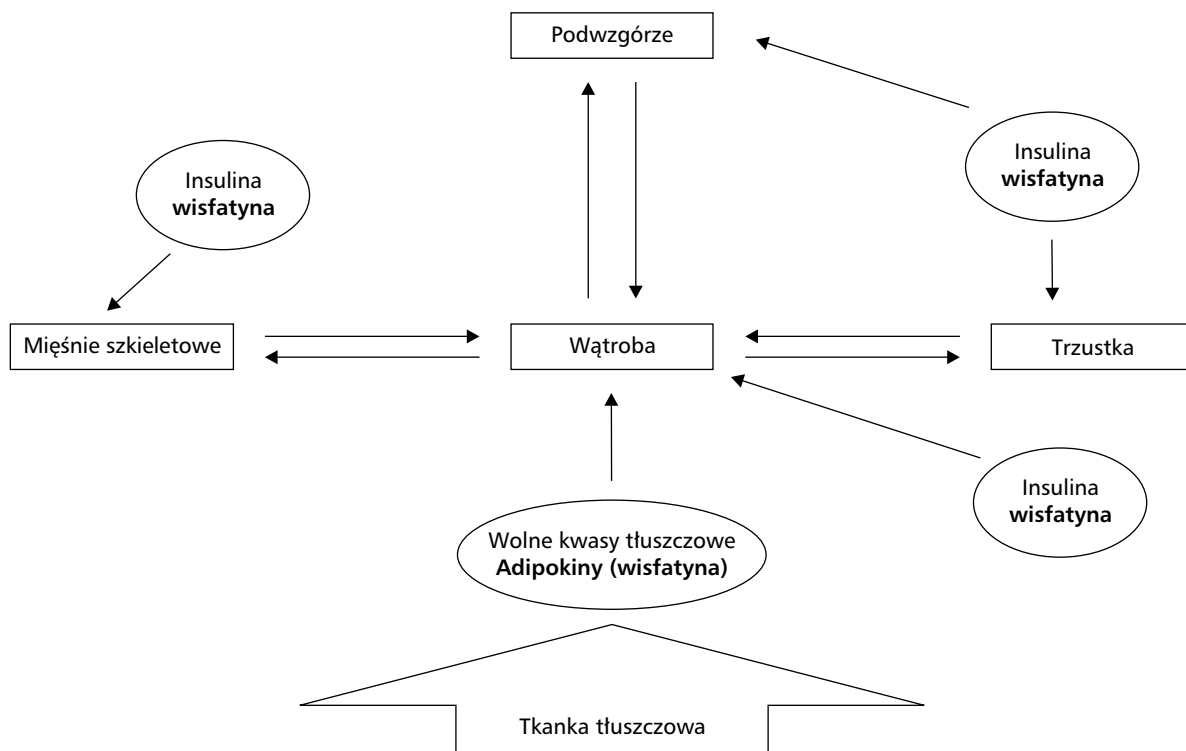
human and murine visceral fat. Its expression level in plasma increases during the development of obesity. Visfatin was confirmed to be identical to a protein described previously as PBEF (*pre-B cell colony-enhancing factor*), a 52-kilodalton cytokine expressed in lymphocytes. Visfatin stimulates glucose uptake by adipocyte and muscle cells *in vitro* and decreases blood glucose levels in mice. Notably, this insulinomimetic factor activates the insulin receptor by binding at a site distinct from that recognizing insulin. Further studies will be required to elucidate a role for visfatin and may lead to interesting insights into new therapies in a variety of inflammatory conditions in metabolic disorders such as diabetes.

**Key words:** obesity, visceral fat, cytokin, visfatin

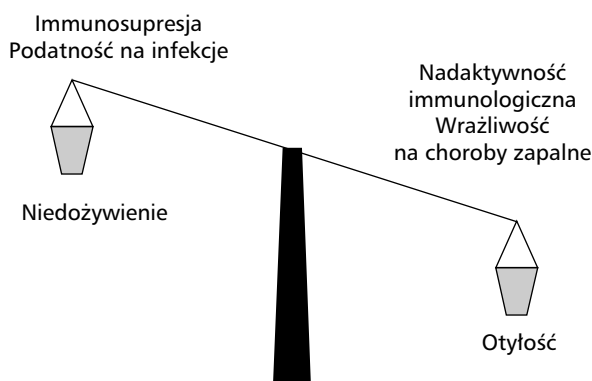
Według badań z ostatnich lat tkanka tłuszczowa jest ważnym organem endokrynnym, pełniącym istotną rolę w integracji procesów związanych z homeostazą energetyczną — metabolizmem [1]. Komórki tkanki tłuszczowej uwalniają do krążenia wiele bioaktywnych substancji, a wśród nich adipokiny. Jak wykazano, ponad 90 % adipokin produkowanych w tkance tłuszczowej pochodzi z komórek innych niż adipocyty, na przykład z makrofagów i limfocytów [2]. Wśród pozostałych 10% adipokin uwalnianych przez komórki tłuszczowe wymienia się adiponektynę, leptynę i opisaną ostatnio wisfatynę [3] (ryc. 1).

Substancje te, obok istotnych funkcji metabolicznych, wydają się również regulować odpowiedź immunologiczną [4]. Stają się tym samym podstawą paradygmatu stanowiącego, że zaburzenia metaboliczne prowadzą do zaburzeń immunologicznych z wygłodzeniem i immunosupresją na jednym biegunie, a otyłością i schorzeniami zapalnymi — na drugim [4] (ryc. 2). Udowodniono między innymi, że obniżone stężenie leptyny odpowiada — przynajmniej

Adres do korespondencji: Lek. Magdalena Szopa  
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
e-mail: mszopa@cm-uj.krakow.pl  
Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 5, 266-269  
Copyright © 2005 Via Medica  
Nadesłano: 29.08.2005 Przyjęto do druku: 22.09.2005



Rycina 1. Schemat działania wisfatyny



Rycina 2. Zależność między stanem odżywienia a aktywnością immunologiczną

w części — za immunosupresję związaną z głodzeniem, a podanie leptyny odwraca immunosupresję u myszy głodzonych przez 48 godzin [5]. W wielu badaniach nad adiponektyną wskazuje się na jej przeciwzapalne działanie przez zahamowanie produkcji cytokin pozapalnych, w tym czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), interleukiny 6 (IL-6) [6].

Wisfatyna jest białkiem produkowanym przez trzewną tkankę tłuszczową [7]. Metodą sekwencjonowania wykazano, że cDNA wisfatyny koresponduje z genem czynnika wzrostu dla wczesnych komórek B (*early B cells*) — nazywanym PBEF (*pre-B cell colony-enhancing factor*) [8].

Doświadczeniem potwierdzającym pochodzenie wisfatyny stało się wykazanie korelacji stężenia tego białka z ilością trzewnej tkanki tłuszczowej i brak takiego związku z ilością podskórnej tkanki tłuszczowej [7]. W doświadczeniu prowadzonym na myszach stwierdzono, że dieta wysokotłuszczowa zwiększa stężenie PBEF w osoczu, czemu towarzyszy zwiększone stężenie mRNA wisfatyny w trzewnej tkance tłuszczowej. Gen wisfatyny nie koduje N-terminalnego peptydu sygnałowego, zatem adipokina ta należy, wraz z na przykład IL-1 $\beta$ , do tych nielicznych białek wydzielniczych i błonowych, których transport nie zależy od tego peptydu. Zablockowanie w adipocytach transportu pęcherzykowego w kierunku błony plazmatycznej nie wpłynęło na wydzielanie wisfatyny, co nasunęło hipotezę, że białko to jest uwalniane podczas lizy komórek tłuszczowych [9]. Wśród czynników wpływających na stężenie wisfatyny wymienia się insulinę, insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF, *insulin-like growth factor*) IL-7, IL-6 i TNF- $\alpha$ . Potwierdza to rolę tkanki tłuszczowej w spajaniu szlaków metabolicznych, a także procesów związanych z odpowiedzią immunologiczną.

### Funkcja wisfatyny

By ocenić rolę wisfatyny w metabolizmie, przeprowadzono doświadczenia na mysim modelu. Po

podaniu wisfatyny zaobserwowano niezależne od insuliny obniżenie stężenia glukozy, co nasunęło wniosek o jej insulinomimetycznym działaniu [7]. Przewlekła nadprodukcja wisfatyny u myszy z aktywowanym na stałe jej genem przekładała się na obniżenie stężenia glukozy i insuliny, a efekt ten był silniejszy u zwierząt otyłych. Wykazano ponadto, że mysie heterozygoty (pod względem mutacji w genie wisfatyny) cechowały się podwyższonym stężeniem glukozy zarówno na czczo, jak i po teście obciążenia glukozą [7]. Badania te wskazują, że wisfatyna, podobnie do insuliny, pełni fizjologiczną rolę w obniżaniu stężenia glukozy.

### Mechanizm działania wisfatyny

Stwierdzono, że wisfatyna (podobnie do insuliny) zwiększa wychwyty glukozy przez adipocyty i komórki mięśniowe, hamuje natomiast uwalnianie glukozy przez hepatocyty [9]. Przeprowadzono również doświadczenie, w którym analizowano wpływ wisfatyny na różnicowanie adipocytów. Zaobserwowano, że podobnie jak insulina wywołuje akumulację triglicerydów w preadipocytach i zwiększa syntezę triglicerydów z glukozy. Podanie wisfatyny zwiększa również ekspresję genów, które są wskaźnikami adipocyta: PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferation-activated receptor  $\gamma$* ), C/EBP- $\alpha$  (*CCAAT-enhancer binding protein  $\alpha$* ), FAS (*fatty acid synthase*), DGAT-1 (*diacylglycerol O-acyltransferase*), aP2 (*adipose P2*) i adiponektyny [7]. Wisfatyna wywołuje fosforylację białek, w tym receptora insuliny, IRS-1, IRS-2 (*insulin receptor substrate*) oraz powoduje wiązanie się PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*) do IRS-1 i IRS-2, a także fosforylację białkowych kinaz tyrozynowych Akt i MAPK, co również przypomina działanie insuliny. Badaniu poddano zdolność wiązania wisfatyny do receptora insulinowego i zaobserwowano podobieństwo w sile wiązania między insuliną i wisfatyną [7]. Co istotne, wisfatyna wiąże się z receptorem insulinowym, nie wpływając na wiązanie insuliny. Sugeruje to istnienie oddzielnych miejsc wiązania dla obu białek.

Podsumowując dotychczasowe badania nad wisfatyną, należy stwierdzić, że wykazuje ona pewne podobieństwa w działaniu z insuliną (efekt hipoglikemizujący, aktywacja szlaku insulinowego przez receptor insulinowy). Niskie stężenie wisfatyny w porównaniu z insuliną — jak również brak zmiany stężenia po posiłku — powoduje stosunkowo niewielki efekt hipoglikemizujący tego białka w warunkach fizjologicznych [9]. Wydaje się jednak, że w warunkach nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej

trzewnej, i tym samym przy większej produkcji cytokin prozapalnych, udział wisfatyny w homeostazie glikemiczno-lipemicznej wzrasta.

Wisfatyna stanowi jeden z elementów zależności między tkanką tłuszczową a odpowiedzią zapalną. Wciąż aktualnym wyzwaniem naukowym jest odpowiedź na pytanie: dlaczego nadmiar tkanki tłuszczowej staje się czynnikiem wyzwalającym reakcję zapalną [6]. Wydaje się, że zapalenie wywołane przez nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej jest efektem ubocznym jej aktywności endo- i parakrynej, która ma stosunkowo większe znaczenie u przodków człowieka. Istnieją bowiem hipotezy sugerujące, że nadmiar tkanki tłuszczowej stanowi czynnik prozapalny, aktywujący komórkową i tkankową odpowiedź w podobnym mechanizmie do występującego przy uszkodzeniu komórek w infekcji, nowotworach czy chorobach autoimmunologicznych. Potwierdzeniem tych hipotez jest, występująca u osób otyłych, nadaktywność szlaków sygnałowych biorących udział w odpowiedzi na stres oksydacyjny lub tak zwany ER-stress (zjawisko wynikające z akumulacji nieprawidłowo sfałdowanych białek w siateczce śródplazmatycznej), na przykład szlaków związanych z JNK, czy IKK-NF- $\kappa$ B. Szeroki opis tych zależności można znaleźć w pracy Wellen [4]. Z drugiej jednak strony, reakcji zapalnej w otyłości nie powinno się traktować wyłącznie jako efektu ubocznego, lecz raczej jako mechanizm homeostatyczny, którego celem jest ochrona organizmu przed osiągnięciem punktu krytycznego, w którym nadmiar tkanki tłuszczowej zaburzałby mobilność i ogólną sprawność organizmu. Przechowywanie i akumulacja tkanki tłuszczowej są bowiem związane z aktywacją procesów anabolicznych (w tym wywoływanych przez działanie insuliny), a proces zapalny wywołuje katabolizm, w tym lipolizę w adipocytach. Mechanizmy aktywujące katabolizm przez proces zapalny i równoległe oporność na sygnały anaboliczne (w tym insulinooporność) miałyby się przyczyniać do utrzymywania masy ciała w akceptowalnym zakresie [4]. Proces zapalny towarzyszący nadmiarowi tkanki tłuszczowej wiąże także współwystępowanie otyłości z astmą czy też stłuszczeniem wątroby oraz po części z nowotworami [10]. Zrozumienie w pełni mechanizmu wpływu nadmiaru tkanki tłuszczowej na procesy zapalne może stanowić ważny krok w badaniach nad udoskonaleniem modeli leczenia przewlekłych schorzeń związanych z otyłością [4].

Badania nad wisfatyną wydają się w tym kontekście intrygującą koniecznością najbliższych lat [11].

**PIŚMIENNICTWO**

1. Hamdy O.: The role of adipose tissue as an endocrine gland. *Curr. Diab. Rep.* 2005; 5: 317–319.
2. Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L. i wsp.: Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273–2282.
3. Kralisch S., Klein J., Bluher M., Paschke R., Stumvoll M., Fasshauer M.: Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6: 863–872.
4. Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1111–1119.
5. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K., Baker R.J., Bloom S.R., Lechler R.I.: Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897–901.
6. Fantuzzi G.: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 911–919.
7. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. i wsp.: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426–430.
8. Samal B., Sun Y., Stearns G., Xie C., Suggs S., McNiece I.: Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol. Cell. Biol.* 1994; 14: 1431–1437.
9. Hug C., Lodish H.F. Medicine.: Visfatin: a new adipokine. *Science* 2005; 307: 366–367.
10. Cottam D.R., Mattar S.G., Barinas-Mitchell E. i wsp.: The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes. Surg.* 2004; 14: 589–600.
11. Sethi J.K., Vidal-Puig A.: Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol. Med.* 2005; 11: 344–347.