

Adiponektyna w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Adiponectin in rheumatoid arthritis

Katarzyna Olczyk-Wrochna, Małgorzata Wiśłowska

Oddział Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie, ordynator Oddziału dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska

Słowa kluczowe: adiponektyna, adipocyty, oligomeryzacja.

Key words: adiponectin, adipocytes, oligomerization.

Streszczenie

Adiponektyna (Acrp30, AdipoQ, GBP28) jest białkiem aktywnym biologicznie, zbudowanym z 244 aminokwasów, o masie cząsteczkowej ok. 28 kDa. Jest kodowana przez gen *ACDC* (APM1), którego transkrypt dominuje ilościowo w adipocytach. W regulacji ekspresji genu *ACDC* może odgrywać główną rolę receptor PPAR-gamma. W budowie białkowej adiponektyny wyróżniamy dwie domeny: jedną, globularną, położoną na końcu karboksylowym, której sekwencja wykazuje duże podobieństwo do sekwencji jednego z białek dopełniacza – C1q, oraz drugą, włóknistą, znajdującą się na końcu aminowym, której struktura przypomina kolagen typu VIII i X. W surowicy ludzkiej można wyróżnić trzy główne frakcje adiponektyn (LMW, MMW, HMW), które różnią się masą cząsteczkową. Reprezentują one adiponektynę na różnym stopniu oligomeryzacji. W kontekście ochronnej roli w zapobieganiu otyłości i chorobom naczyń wydaje się, że w stawach adiponektyna ma przeciwstawne działanie – wywołuje proces zapalny. U chorych na RZS obserwowano znacząco wyższe stężenia adiponektyny w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną i wyższe stężenia adiponektyny w błonie maziowej stawów u pacjentów z RZS niż u pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów.

Adiponektyna (Acrp30, AdipoQ, GBP28) jest białkiem aktywnym biologicznie, zbudowanym z 244 aminokwasów, o masie cząsteczkowej około 28 kDa [1]. U człowieka jest kodowana przez gen *ACDC* (APM1), którego transkrypt dominuje ilościowo w adipocytach [2]. W regulacji ekspresji genu *ACDC* może odgrywać główną rolę receptor PPAR-gamma (receptor jądrowy, który stanowi dominującą izoformę PPAR w tkance tłuszczowej).

W budowie białkowej adiponektyny wyróżnia się dwie domeny: jedną, globularną, położoną na końcu kar-

Summary

Adiponectin (Acrp30, AdipoQ, GBP28) is a biologically active protein built from 244 amino acids of about 28kDa molecular mass. It is coded in humans through the *ACDC* gene (APM1), whose transcripts quantitatively predominate in adipocytes. The PPAR gamma receptor may play the main part in the adjustment of *ACDC* gene expression. There are two domains in protein building adiponectin: the first is globular, placed on the carboxyl end, and this sequence demonstrates large similarity to the sequence of the complement protein C1q; and the second is fibrous, on the amine end, this structure resembling collagen types VIII and X. We can distinguish three main adiponectin fractions (LMW, MMW, HMW) in human serum which differ among themselves in molecular mass. They represent the adiponectin at different degrees of oligomerization. Adiponectin prevents obesity and vessel diseases, but one can suggest in joints its inflammatory influence. In RA patients there were significantly higher concentrations of adiponectin in sera in comparison with the control group and higher levels of adiponectin in synovial membrane in joints in RA patients than in joints of patients with osteoarthritis.

boksylowym, której sekwencja wykazuje duże podobieństwo do sekwencji jednego z białek dopełniacza – C1q, oraz drugą, włóknistą, znajdującą się na końcu aminowym, której struktura przypomina kolagen typu VIII i X. W surowicy ludzkiej można wyróżnić trzy główne frakcje adiponektyn (LMW, MMW, HMW), które różnią się masą cząsteczkową [3]. Reprezentują one adiponektynę na różnym stopniu oligomeryzacji. Na powierzchni komórek adiponektyna wiąże się z receptorem błonowym. Znane są dwie izoformy receptora adiponektyny: Adipo R1 i Adipo R2,

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska, Oddział Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
Praca wpłynęła: 6.06.2008 r.

które różnią się powinowactwem do postaci multimerycznych adiponektyn. Receptor Adipo R1 z większym powinowactwem wiąże trimer adiponektyny, natomiast Adipo R2 wykazuje większe powinowactwo do multimerów wyższego rzędu MMW i HMW [4].

Niektórzy autorzy podają, że oddziaływanie adiponektyny nie jest uzależnione od stopnia oligomeryzacji, ale oddziaływanie i oligomeryzacja adiponektyny są zależne od typu komórek i ich przeznaczenia [5].

Adiponektyna odgrywa ochronną rolę w otyłości i chorobach naczyń. Ochronna rola adiponektyny w zapobieganiu otyłości polega na tym, że zwiększa ona transport glukozy do komórek, zmniejszając jej stężenie w osoczu (niezależnie od insuliny), zapobiega kumulacji lipidów w mięśniach i wątrobie, redukuje glukoneogenezę wątrobową, zwiększa transport i oksydację wolnych kwasów tłuszczowych, wpływa na insulinowrażliwość tkanek, zmniejsza insulinoporność [6] oraz zwiększa stężenie w surowicy lipoproteiny o dużej gęstości HDL. Ochronny wpływ adiponektyny na ścianę naczyń krwionośnych polega natomiast na zapobieganiu powstawaniu i narastaniu zmian miażdżycowych. Adiponektyna wpływa na funkcję śródbłonka, hamując cząsteczki adhezyjne, w wyniku jej gromadzenia się w przestrzeni podśródbłonkowej uszkodzonych tętnic. Powstrzymuje rozwój odczynu zapalnego, stymulując produkcję tlenu azotu przez komórki śródbłonka naczyniowego, zatrzymuje gromadzenie się lipidów w makrofagach oraz przemianę makrofagów w komórki piankowate. Hamuje proliferację i migrację komórek mięśni gładkich naczyń oraz pobudza angiogenezę.

W kontekście ochronnej roli w zapobieganiu otyłości i chorobom naczyń wydaje się, że w stawach adiponektyna ma przeciwstawne działanie – wywołuje proces zapalny.

U chorych na RZS obserwowano znacząco większe stężenia adiponektyny w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną [7] i większe stężenia adiponektyny w błonie maziowej stawów u chorych na RZS niż u pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów [8].

Dominującą rolę w reumatoidalnym zapaleniu stawów odgrywają produkty makrofagów i fibroblastów. Wkrótce po uwolnieniu prozapalnych cytokin, uwolnione zostają te, które mają właściwości przeciwzapalne. Prowadzi to do ograniczenia rozprzestrzeniania się i czasu trwania stanu zapalnego. Jeżeli brakuje cytokin supresyjnych, sieć ta zaczyna pracować na zasadzie „błędnego koła”.

W błonie maziowej chorych na RZS zawarte są substancje wytwarzane przez aktywne limfocyty, fibroblasty i makrofagi. Podstawą odczynu immunologicznego jest interakcja pomiędzy tymi komórkami. Obecnie wiadomo, że pobudzona komórka, np. makrofag, produkuje liczne

cytokiny, a znajdujące się na komórkach receptory wykazują powinowactwo do wielu z nich. W tym kompleksie, występującym w ognisku chorobowym, każda cytokina może zarówno indukować, jak i hamować inną cytokinę. Mimo występującego nakładania się niektórych funkcji poszczególnych cytokin tworzą one ściśle powiązaną sieć, której elementy wzajemnie się regulują i kontrolują. Wykazano istnienie swojego rodzaju hierarchii zależności pomiędzy tymi cytokinami, których równowaga jest w RZS przesunięta na korzyść cytokin prozapalnych.

Struktura adiponektyny jest podobna do budowy czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) i dopełniacza, co może sugerować jej wpływ na proces zapalny. Jej małe stężenia korelują z dużym stężeniem białek C-reaktywnych (markerów stanu zapalnego). Adiponektyna ma działanie antagonistyczne do TNF- α , a jej stężenia są odwrotnie proporcjonalne do stężenia TNF- α [9, 10]. Zmniejsza też nasilenie odpowiedzi zapalnej poprzez zahamowanie aktywności fagocytarnej makrofagów i produkcji TNF- α oraz hamuje proliferację komórek mielomonocytnych przez indukcję ich apoptozy. Prawdopodobnie jej zwiększone stężenie może obniżać ekspresję genu kodującego TNF- α [11, 12]. Czynnikiem martwicy nowotworów α to cytokina związana z procesem zapalnym, produkowana głównie przez aktywne monocyty i makrofagi oraz w znacznie mniejszych ilościach przez inne tkanki. Oddziałuje na wiele różnych komórek docelowych, jest silnym mediatorem procesów zapalnych i immunologicznych. Jest kluczową prozapalną cytokiną, odpowiedzialną za destrukcję chrząstki i ubytek tkanki kostnej w RZS. Istnieją doniesienia, że zachodzi związek pomiędzy zwiększonym stężeniem adiponektyny a odpowiedzią zapalną. Opisywano wzrost stężenia adiponektyny w płynie maziowym u pacjentów z RZS w porównaniu z pacjentami ze zmianami zwyrodnieniowymi [8]. Obserwacja zwiększonego stężenia adiponektyny w błonie maziowej w RZS była potwierdzona przez innych badaczy, którzy również stwierdzili jej wyższe stężenia ogólnoustrojowe [13]. Wykazano jej zwiększone stężenie w surowicy chorych na RZS, w przeciwieństwie do opisywanego w chorobach metabolicznych [13]. W RZS rekombinant adiponektyny wybiórczo wywoływał syntezę IL-6 i matrycy inhibitora metaloproteaz 1 w ludzkich maziowych fibroblastach, poprzez kinazy protein aktywowanych mitogenem p38 [14] oraz ekspresję wzrostu regulowanego onkogenu alfa, białka 1 chemotaktycznego monocytów (MCP-1). Skutki prozapalne w błonie maziowej, wywołane przez adiponektynę, prawdopodobnie powstają za pośrednictwem TNF- α [14], dlatego w przewlekłym procesie zapalnym występującym w RZS obserwuje się wysokie miejscowe i ogólnoustrojowe stężenia adiponektyny. Badania *in vitro* wykazały, że adiponektyna ma działanie prozapalne (prawdopodobnie pod wpływem TNF- α)

w chondrocytach i fibroblastach błony maziowej. U chorych na RZS zaobserwowano również korelację między wysokim stężeniem adiponektyny i zmniejszonym procesem zapalnym, nie jest więc znana odpowiedź, czy w RZS adiponektyna wykazuje właściwości prozapalne, czy ma działanie przeciwzapalne. Wymaga to zatem dalszych badań.

Mimo że adiponektyna została odkryta prawie w tym samym czasie co leptyna, jej rola w zapobieganiu otyłości oraz chorób z nią związanych została wykryta w późniejszym okresie. Obecnie już wiadomo, że ma ona udział w chorobach przebiegających z komponentem zapalnym, takich jak choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny czy RZS. Związek, jaki zachodzi pomiędzy adiponektyną a procesem zapalnym, jest połączony z wydzielaniem IL-6, TNF- α . Niedawno odkryto, w jaki sposób hipoadiponektynemia może przyczynić się do rozwoju chorób związanych z procesem zapalnym. Sugerowano, że promuje ona fagocytozę i apoptozę komórek. Akumulacja szczątków komórek w wyniku apoptozy może powodować zapalenie i dysfunkcję układu immunologicznego [15].

Jak wiadomo, leptyna ma działanie przeciwstawne do adiponektyny; wykazuje wspólne cechy strukturalne i czynnościowe z cytokinami należącymi do rodziny IL-6. Stężenie leptyny zwiększa się pod wpływem cytokin prozapalnych, w czasie ostrej fazy zapalenia. Leptyna bierze też udział w aktywacji monocytów oraz pobudza wytwarzanie cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-6) przez makrofagi. Ponadto stymuluje proliferację limfocytów T, które chroni przed apoptozą i ukierunkowuje różnicowanie komórek T do odpowiedzi Th1. Sugeruje się, że leptyna w ostrym procesie zapalnym może być uważana za białko ostrej fazy, które pochodzi z tkanki tłuszczowej. W przewlekłym zapaleniu długotrwała stymulacja tkanki tłuszczowej przez cytokiny prozapalne hamuje wytwarzanie leptyny. Wysokie stężenia adiponektyny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów można również interpretować jako próbę przeciwdziałania prozapalnym skutkom działania leptyny i TNF- α oraz przez zmniejszenie produkcji IL-6 i CRP [16].

Piśmiennictwo

1. Whitehead JP, Richards AA, Hickman JJ, et al. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 264-280.
2. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-289.
3. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352-40363.
4. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-1295.
5. Rontit, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine role of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 355-365.
6. Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte derived protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-953.
7. Lago R, Gomez R, Lago F, et al. Changes in fat – derived hormones plasma concentrations: adiponectin, leptin, resistin and visfatinin in rheumatoid arthritis subjects. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1198-1201.
8. Schaffler A, Ehling A, Neumann E, et al. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003; 290: 1709-1710.
9. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl* 2005; 6: 7-14.
10. Eynatten M, Hamman A, Twardella D. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic, dyslipidemia and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin Chem* 2006; 52: 853-859.
11. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chem Acta* 2004; 344: 1-12.
12. Kemp PA, Ranganathan S, Li C, et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metabolic* 2001; 280: 745-751.
13. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin, and visfatinin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1198-1201.
14. Herfaarth H, Tarnier IH, Anders S, et al. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol* 2006; 176: 4468S-4478S.
15. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, et al. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest* 2007; 117: 375-386.
16. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-919.