

Лептин: враг или союзник?

Докладчик: Штейн К.А. 408 группа

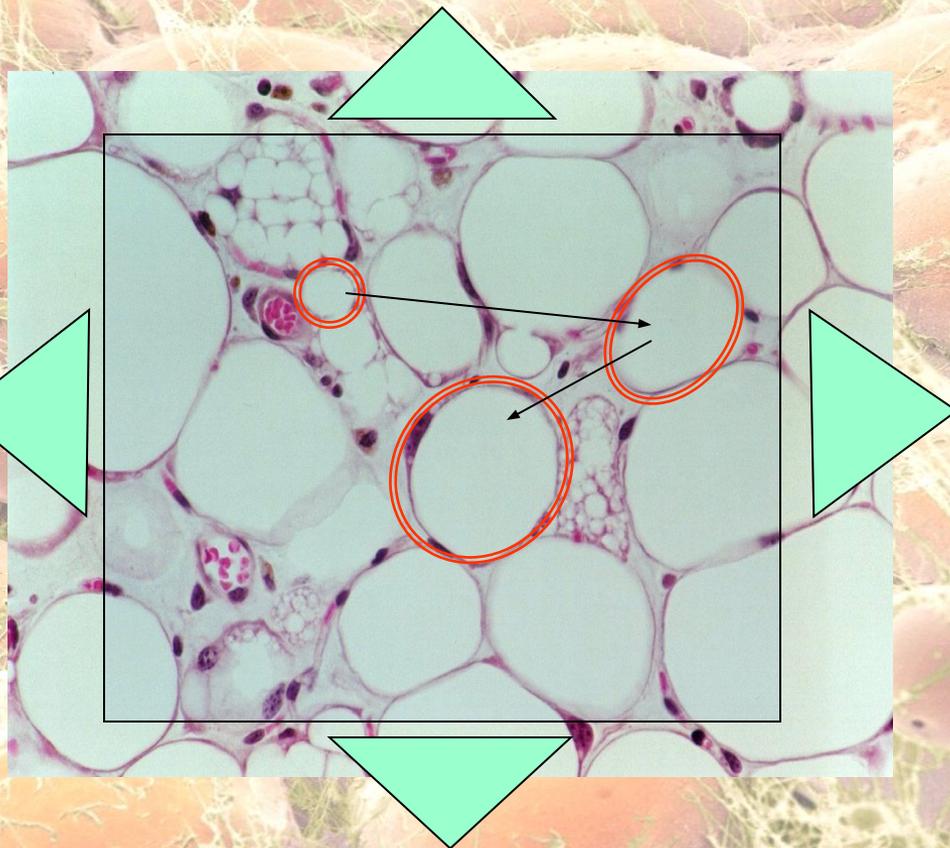
Жировая ткань

↑ PAI-1, Angiotensinogen, IGF-1, TGF- β

↑ Leptin
↓ Adiponectin
↑ Resistin

↑ IL-6
↑ TNF- α
↑ MCP-1
↑ MIF

↑ Free fatty acids, Steroids, Prostaglandins, Complement factors



Lipid and lipoprotein metabolism

- lipoprotein lipase
- acylation stimulating protein (ASP)
- prostaglandins, lysophosphatidic acid
- autotaxin (phospholipase D)
- cholesteryl ester transfer protein (CETP)
- retinol binding protein (RBP)

Metabolism and energy homeostasis

- leptin
- adiponectin
- resistin
- interleukin-6

Immune system and acute phase reactants

- tumor necrosis factor- α (TNF- α)
- interleukin-6 and -8 (IL-6 and -8)
- factors C3, B and D of alternate complement system
- monocyte chemoattractant protein (MCP-1)
- α 1-acid glycoprotein
- serum amyloid A3 (SAA3)
- pentraxin 3
- lipocalin 24p3
- metallothionein

Food intake and SNS activation

- leptin

ADIPOCYTES

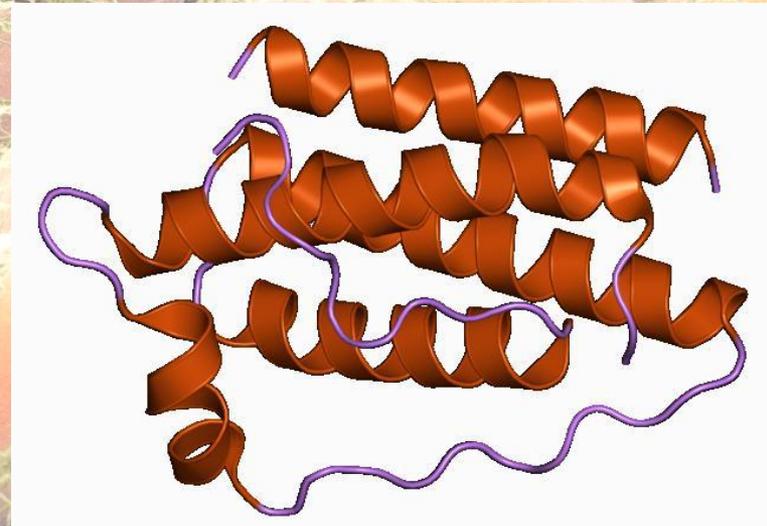
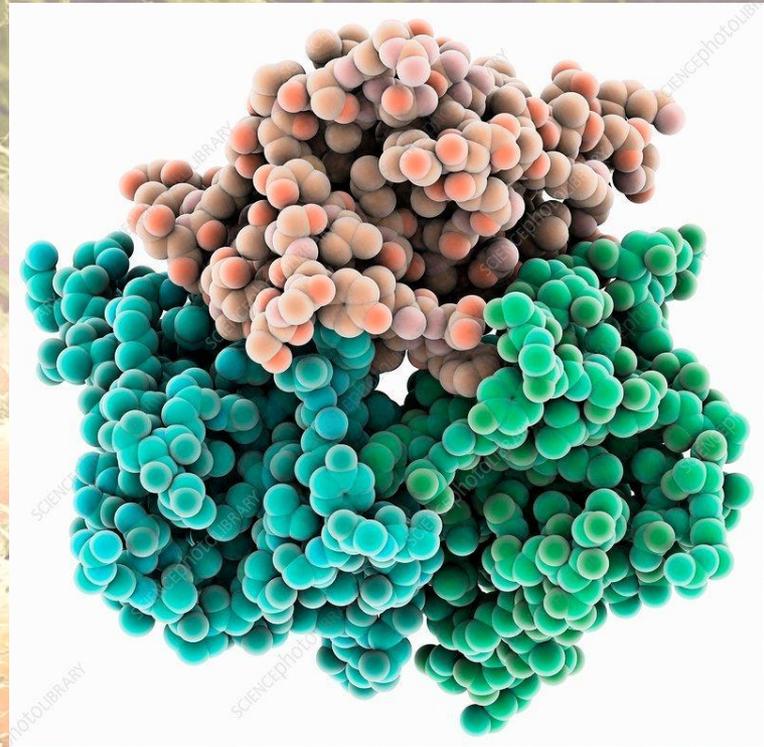
Vasculature and angiogenesis

- vascular endothelial growth factor (VEGF)
- monobutyrin
- leptin
- FIAF/PGAR/angiopoietin like-4
- angiopoietin-2
- angiotensinogen/angiotensin II.

Extracellular matrix metabolism

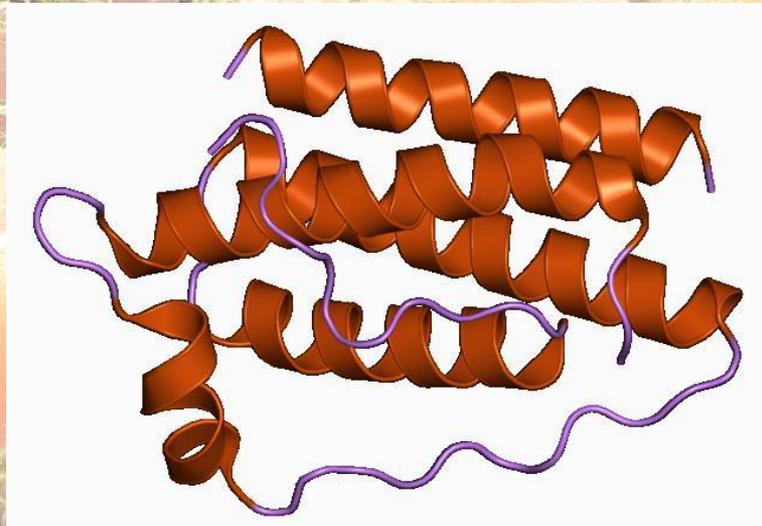
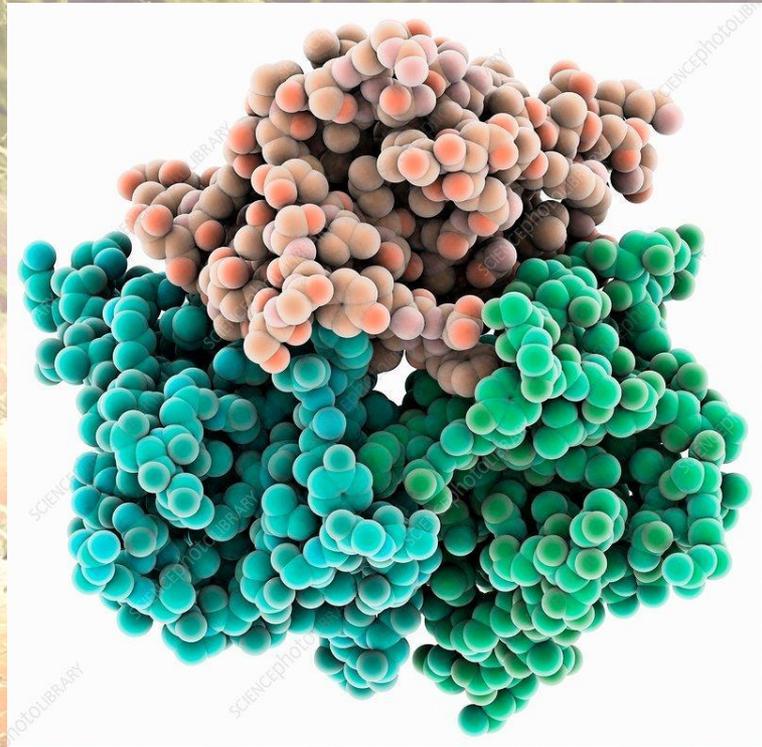
- type VI collagen
- plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)
- metalloproteases (MMP-2 and MMP-9)
- tissue inhibitors of metalloproteases (TIMP-1 and 2).

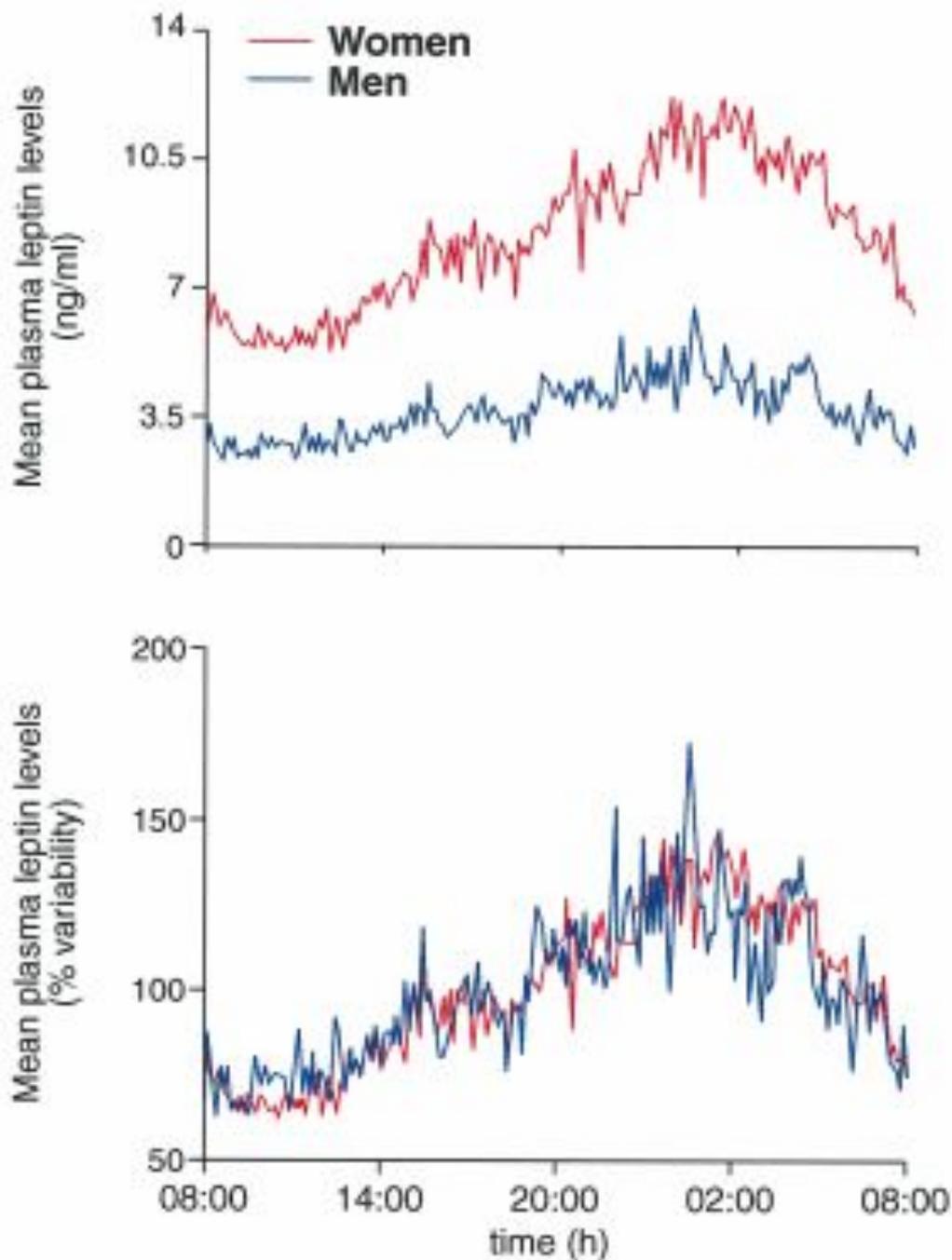
Лептин, негликозилированный пептидный гормон из 167-аминокислот, продукт человеческого гена лептина, был случайно обнаружен в Лаборатории Джексона при позиционном клонировании мышей *ob / ob*, (модель ожирения у мышей). У этих мышей обнаружена гомозиготная мутация гена лептина, что приводит к полному дефициту лептина, для которого характерны гиперфагия, крайняя степень ожирения, сахарный диабет, нейроэндокринные нарушения и бесплодие.



В 1994 году лаборатория Фридмана сообщила об идентификации гена. Поскольку, при ожирении человека экспрессия об-гена была повышена, а не снижена, это позволило предположить, что имеет место устойчивость к лептину.

По предложению Роджера Гийемена Фридман назвал этот новый гормон "лептин" от греческого *lepto*, что означает тощий.





Лептин секретируется главным образом белой жировой тканью, а его уровни положительно коррелируют с количеством жировой ткани в организме. Как и многие другие гормоны, лептин секретируется пульсовым образом и имеет значительные суточные колебания с более высоким уровнем в вечерние и ранние утренние часы и пиком в ночное время.

Хронология некоторых значительных открытий в исследовании Лептина

1994 Выделение линии мышей с ожирением, геном [ob]

1995 Был выделен белковый продукт гена [лептина] ob

1996 Уровень лептина у людей меняется в течение дня, достигая пика в ночное время.

1997 Увеличение концентрации лептина ухудшает действие инсулина на адипоциты крысы.

1999 Базальный уровень лептина связан с развитием диабета у мужчин

2001 Лептин показывает терапевтический потенциал в лечении

сахарного диабета и снижении инсулинорезистентности

2004 Уровень лептина увеличивается во время сна

2010 Лептин играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности у крыс с инсулиннезависимым сахарным диабетом

2016 Роль лептина в регуляции гомеостаза глюкозы, по-

Факторы, регулирующие уровень циркулирующего лептина

Факторы, способствующие секреции лептина

- * Избыток энергии накапливающейся в виде жира (ожирение)
- * Переедание
- Глюкоза
- Инсулин
- Глюкокортикоиды
- Эстрогены ‡
- Воспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6

Факторы, ингибирующие секрецию лептина

- * Низкоэнергетические состояния с уменьшенными запасами жира (худоба)
- * Голодание
- Катехоламины и адренергические агонисты
- Гормоны щитовидной железы
- Андрогены ‡
- Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ (PPAR γ)
- Воспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли- α (продолжительный эффект)

* Обозначает основной фактор, влияющий на уровень лептина.

† В отличие от животных, у людей агонисты PPAR γ снижают экспрессию гена лептина, но увеличивают массу подкожного жира. Таким образом, чистый эффект равен нулю.

‡ У женщин уровни выше, чем у мужчин, даже после поправки на индекс массы тела

Факторы, влияющие на секрецию лептина

Ожирение

Еда

Инсулин

Глюкокортикоиды

Цитокины
(TNF- α , IL-1)

Эстрогены



Голодание

Холод

Физическая нагрузка

Норадреналин (СНС)

Тестостерон

Агонисты
 β_3 -рецепторов

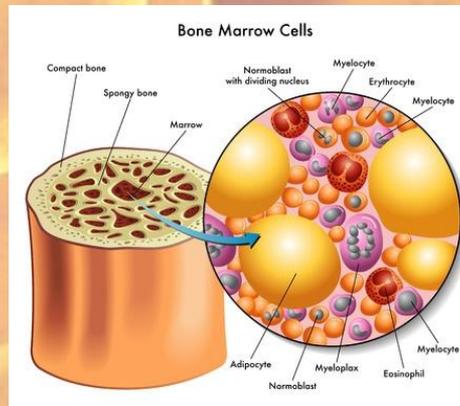
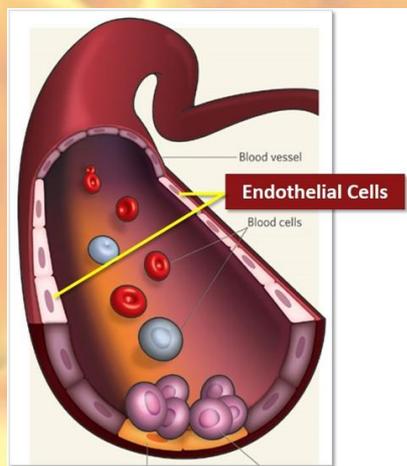
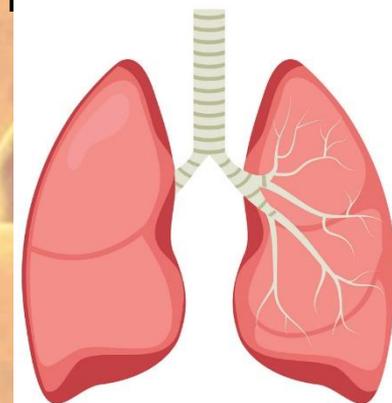
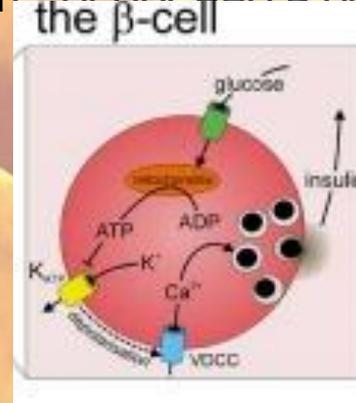
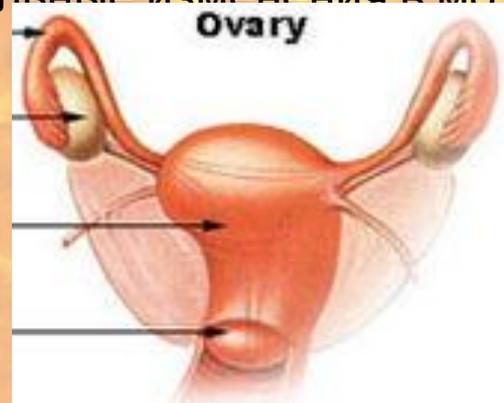
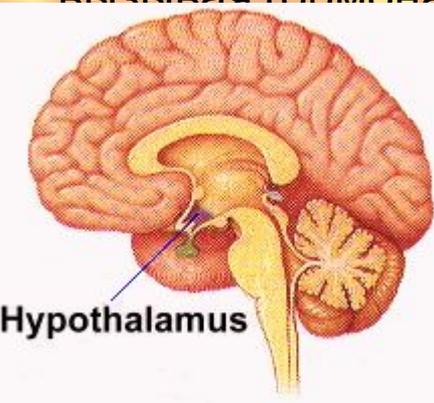
“Глитазоны”

Ткани, экспрессирующие рецептор к лептину:

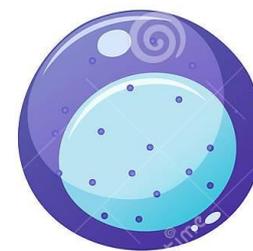
Клетки области гипоталамуса, которые регулируют массу тела, массу кости и аппетит;

клетки яичников, бета-клетки поджелудочной железы, эндотелиальные клетки и стволовые клетки костного мозга, макрофаги и лимфоциты, легкие, почка.

Лептин влияет на клеточные функции, напрямую взаимодействуя с периферическими тканями, включая иммунные клетки в лимфатических узлах, в костном мозге, функции поджелудочной железы и костный гомеостаз, а также вызывая гормональные изменения в мозге, особенно в гипоталамусе.



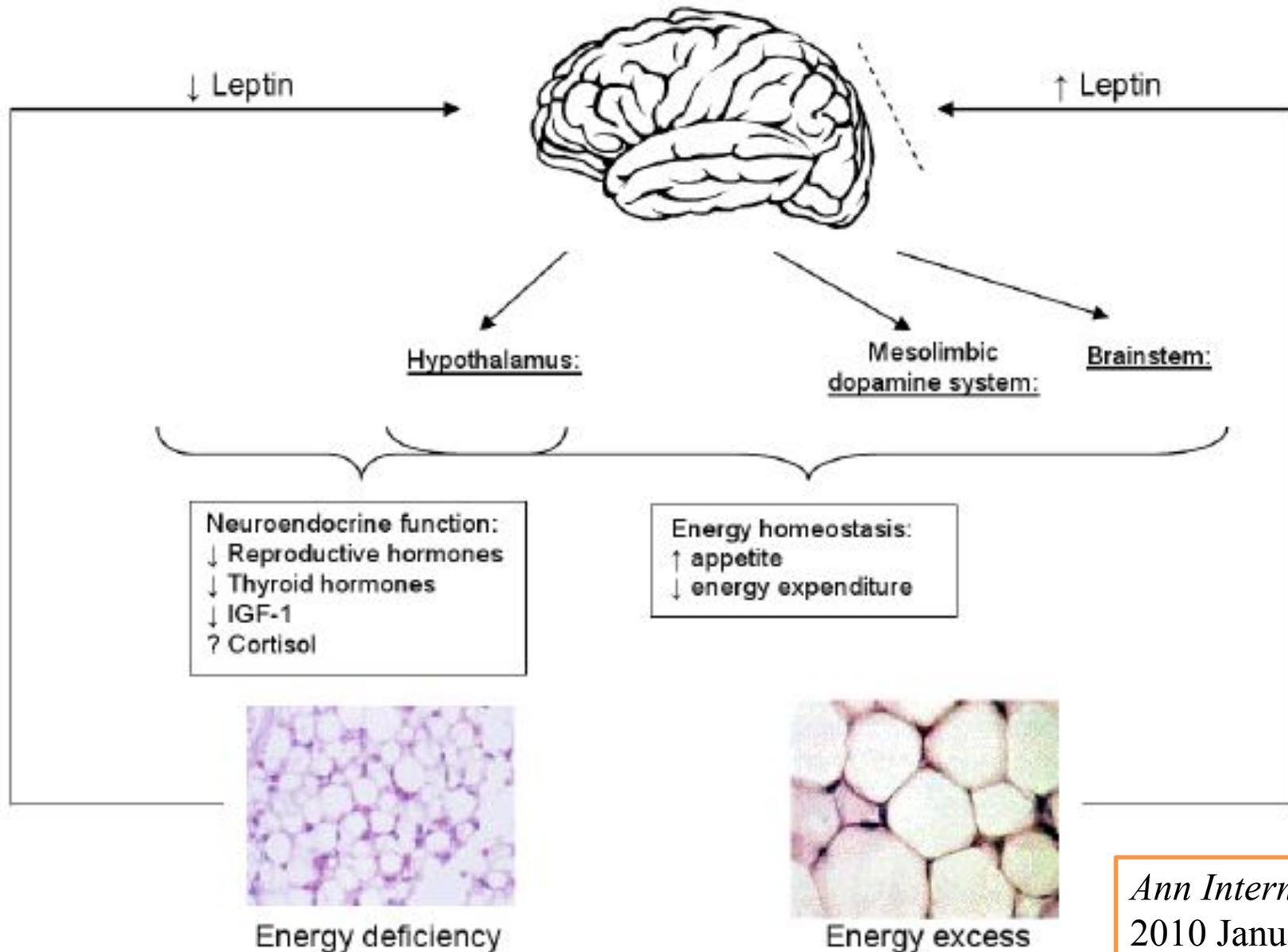
Monocyte



Lymphocyte



Эффекты лептина

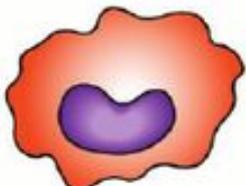


Ann Intern Med.
2010 January 19;
152(2): 93–100.

Dendritic cells
Survival
Migration immature DCs
Chemotaxis



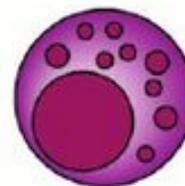
Monocytes/Macrophages
Phagocytosis
Pro-inflammatory cytokine secretion
Proliferation
Up-regulation activation markers
Chemotaxis



Neutrophils
Release oxygen radicals
Chemotaxis



Natural Killer cells
Maturation and activation
Cytotoxicity
Perforin production

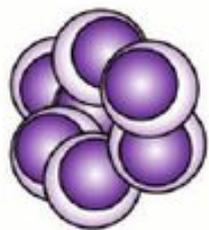


Иммуномодулирующий эффект жировой ткани

Leptin

Innate immunity

Adaptive immunity



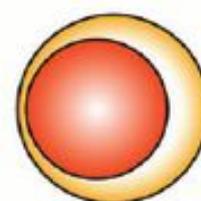
Naive T cells
Proliferation
Inhibition of apoptosis
IL-2 secretion



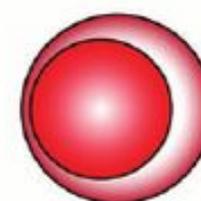
TH1 cells
Activation
IFN- γ and TNF- α secretion



TH2 cells
Inhibition

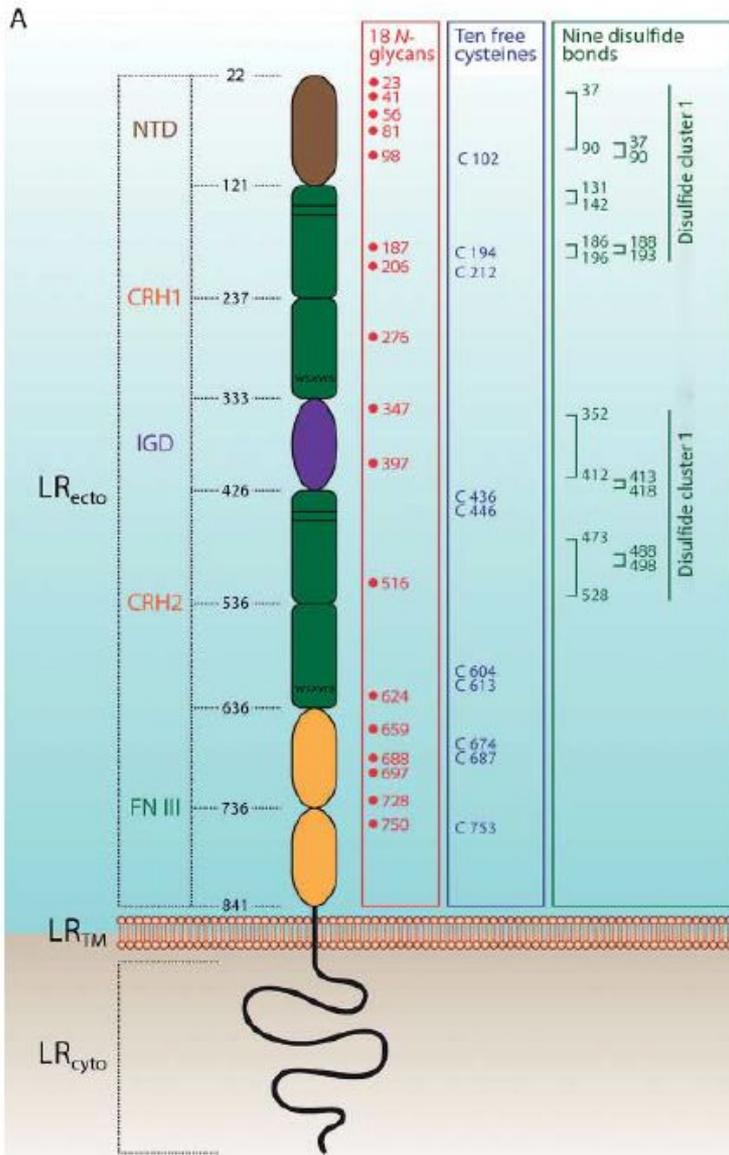


T_{Reg} cells
Inhibition of proliferation
Suppression of activity



TH17 cells
Activation
ROR γ t transcription

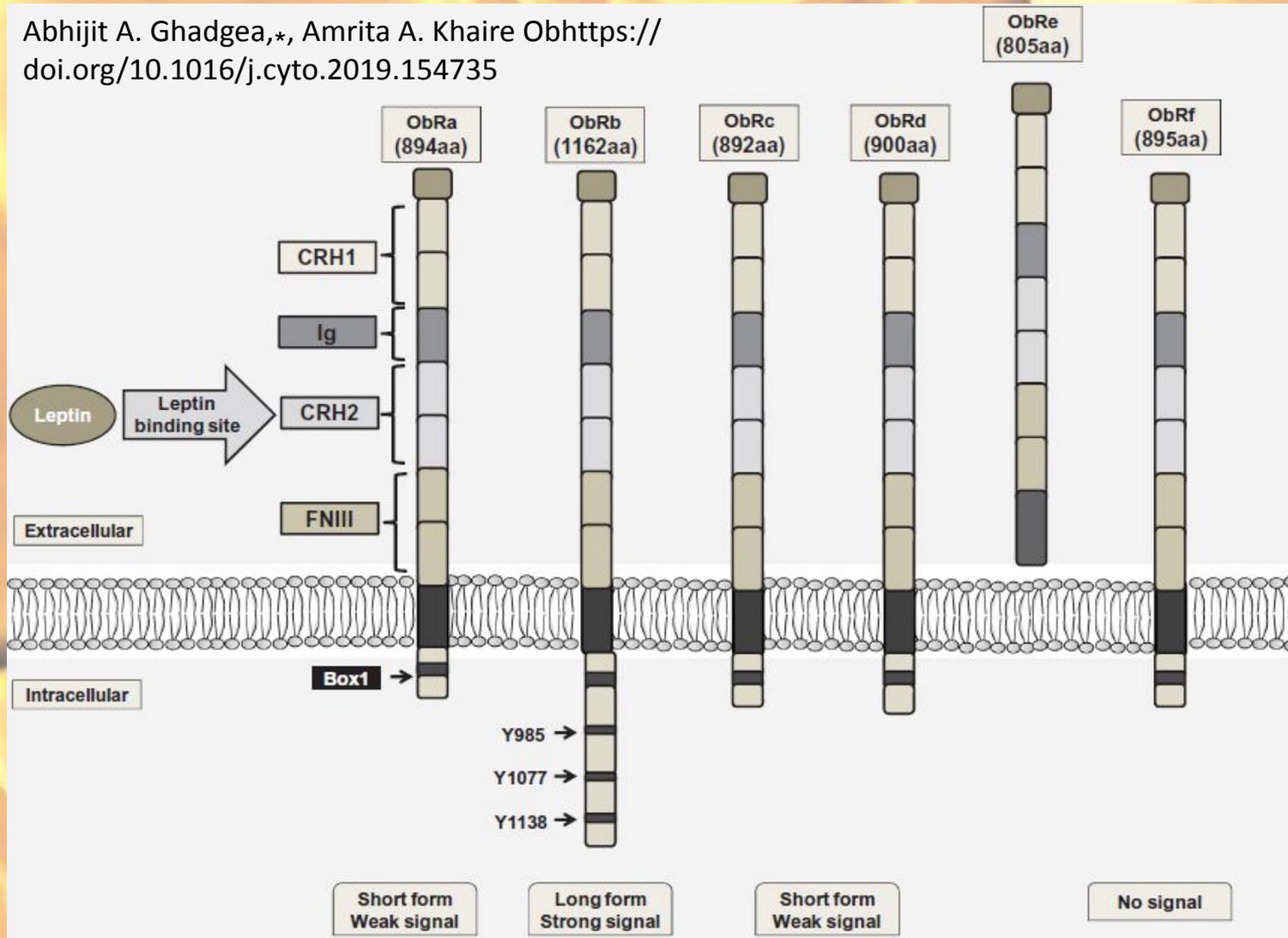
Leptin or obesity receptor (Ob-R) – рецептор к лептину



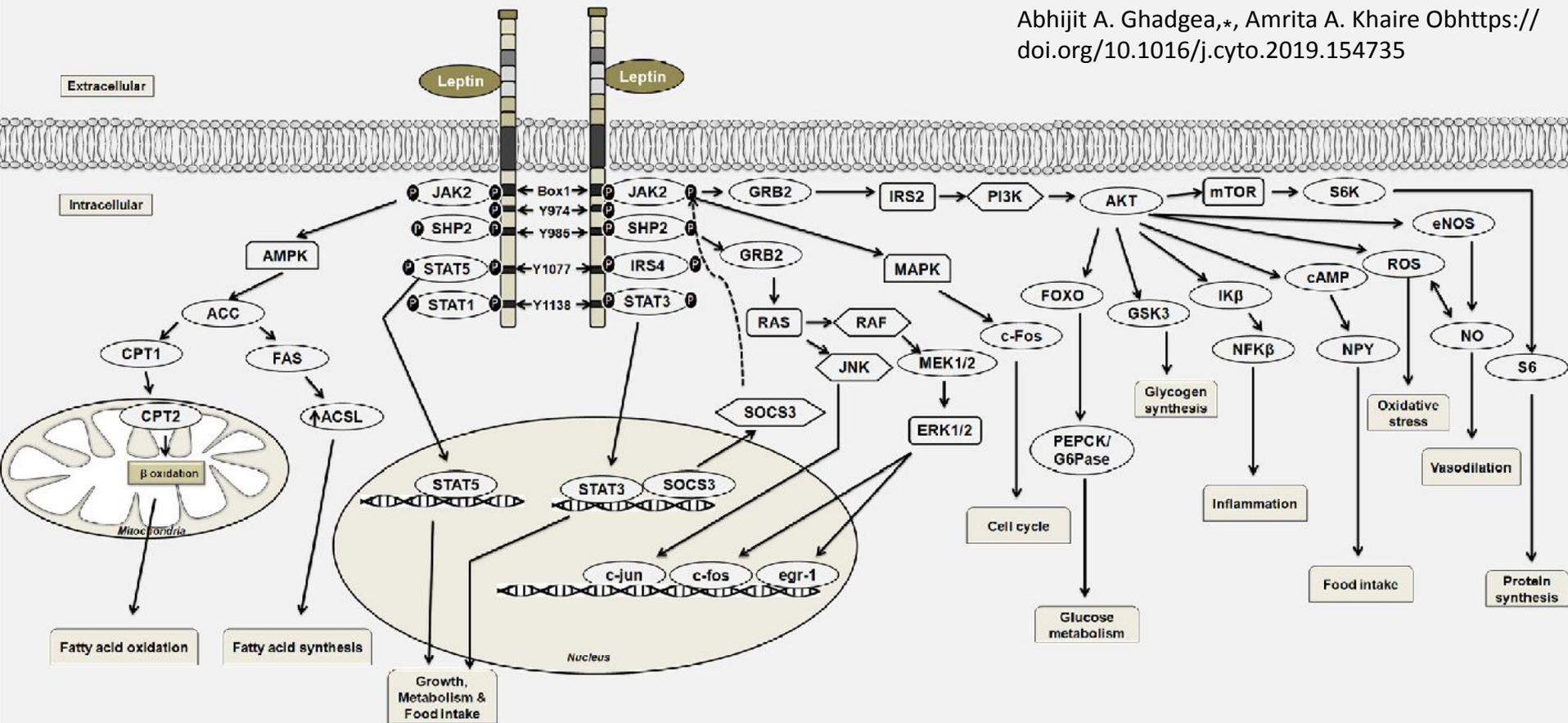
Является членом семейства цитокиновых рецепторов I класса. Ob-R, экспрессируемый в шести изоформах, является продуктом альтернативного сплайсинга РНК гена *ob*. По своим структурным различиям изоформы рецептора делятся на три класса: длинные, короткие и секреторные изоформы.

Leptin or obesity receptor (Ob-R) – рецептор к лептину

Abhijit A. Ghadge*, Amrita A. Khairi
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154735>



Лептиновые рецепторы. ObRa: рецептор лептина а; ObRb: рецептор лептина b; ObRc: рецептор лептина с; ObRb: рецептор лептина d; ObRb: рецептор лептина d; ОбРф: Лептин рецептор f; aa: аминокислота; CRH1 & 2: цитокиновый рецептор 1 & 2; Ig:



Механизм действия лептина. JAK2: Янус киназа 2; SHP2: домен Src гомологии 2 (SH2), содержащий нетрансмембранный белок тирозинфосфатазу; STAT: преобразователь сигнала и активатор транскрипции; IRS4: субстрат 4 рецептора инсулина; AMPK: аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; ACC: ацетил-КоА-карбоксилаза; CPT: карнитин пальмитоилтрансфераза; FAS: синтаза жирных кислот; ACSL: член семейства длинноцепочечных ацил-КоА-синтетаз; GRB2: белок 2, связанный с рецептором фактора роста; IRS2: субстрат рецептора инсулина 2; PI3K: фосфатидилинозитол-3-киназа; AKT: протеинкиназа B; mTOR: Механическая мишень рапамицина; S6K: рибосомальная протеин S6 киназа; S6: рибосомальный белок S6; eNOS: эндотелиальная синтаза оксида азота; ROS: активные формы кислорода; NO: оксид азота; цАМФ: циклический аденозинмонофосфат; NPY: нейропептид Y; IκB: ингибитор ядерного фактора каппа-бета; NFκB: Ядерный фактор каппа бета; GSK3: гликогенсинтазакиназа 3; FOXO: коробка-вилка O; PEPCK: фосфоенолпируваткарбоксикиназа; G6Pase: глюкозо-6-фосфатаза; MAPK: активированная митогеном протеинкиназа; c-Fos: протоонкоген Fos; RAS: RAF: серин / треонин-специфичные протеинкиназы; MEK1 / 2: митоген-активируемая протеинкиназа; ERK1 / 2: регулируемые внеклеточным сигналом киназы; JNK: с-

Эффект заместительной терапии Лептином в отношении массы тела

- Доказанный дефицит лептина
- Начальный вес 125 кг (в среднем)
- Ежедневные инъекции лептина (10 мес)
- J. Licinio, M. Ozata, E. Ravussin, et al.



Сравнение мыши, неспособной вырабатывать лептин, что приводит к ожирению, постоянному голоду и летаргии (слева), и лептин-вырабатывающей мыши, имеющей нормальный вес (справа)

До лечения



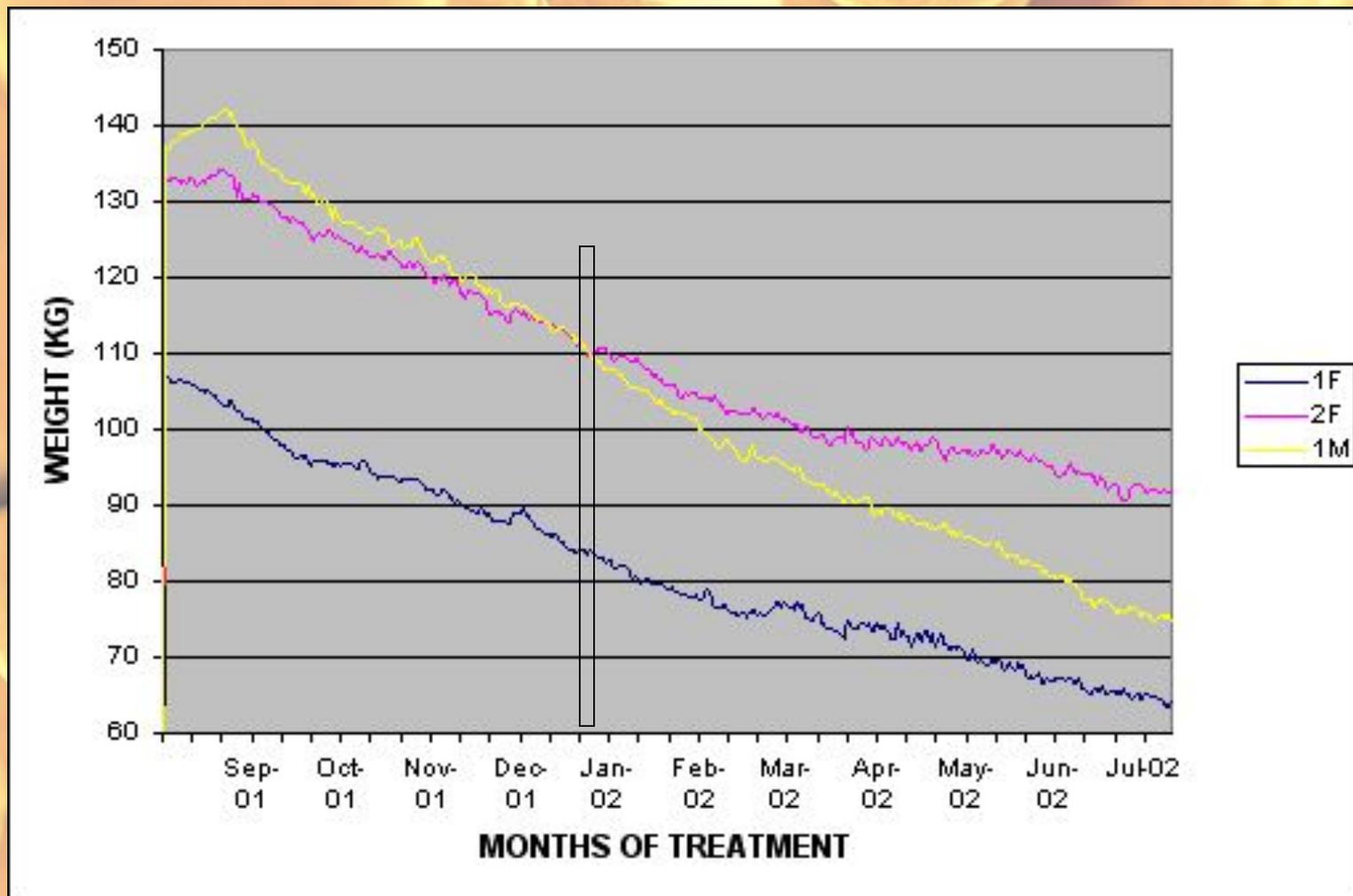
Через 3 месяца



Через 10 месяцев



Снижение веса через 10 месяцев лечения



Главным центром, регулирующим пищевое поведение, является гипоталамус

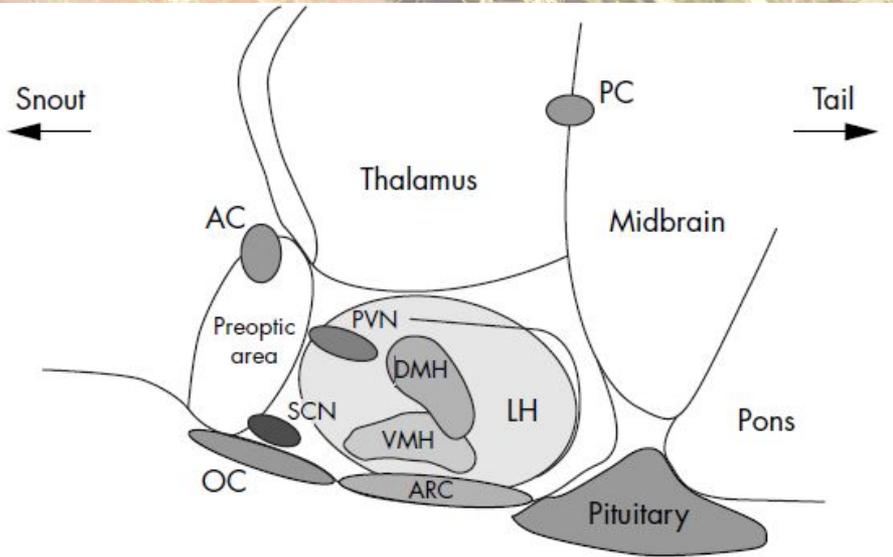


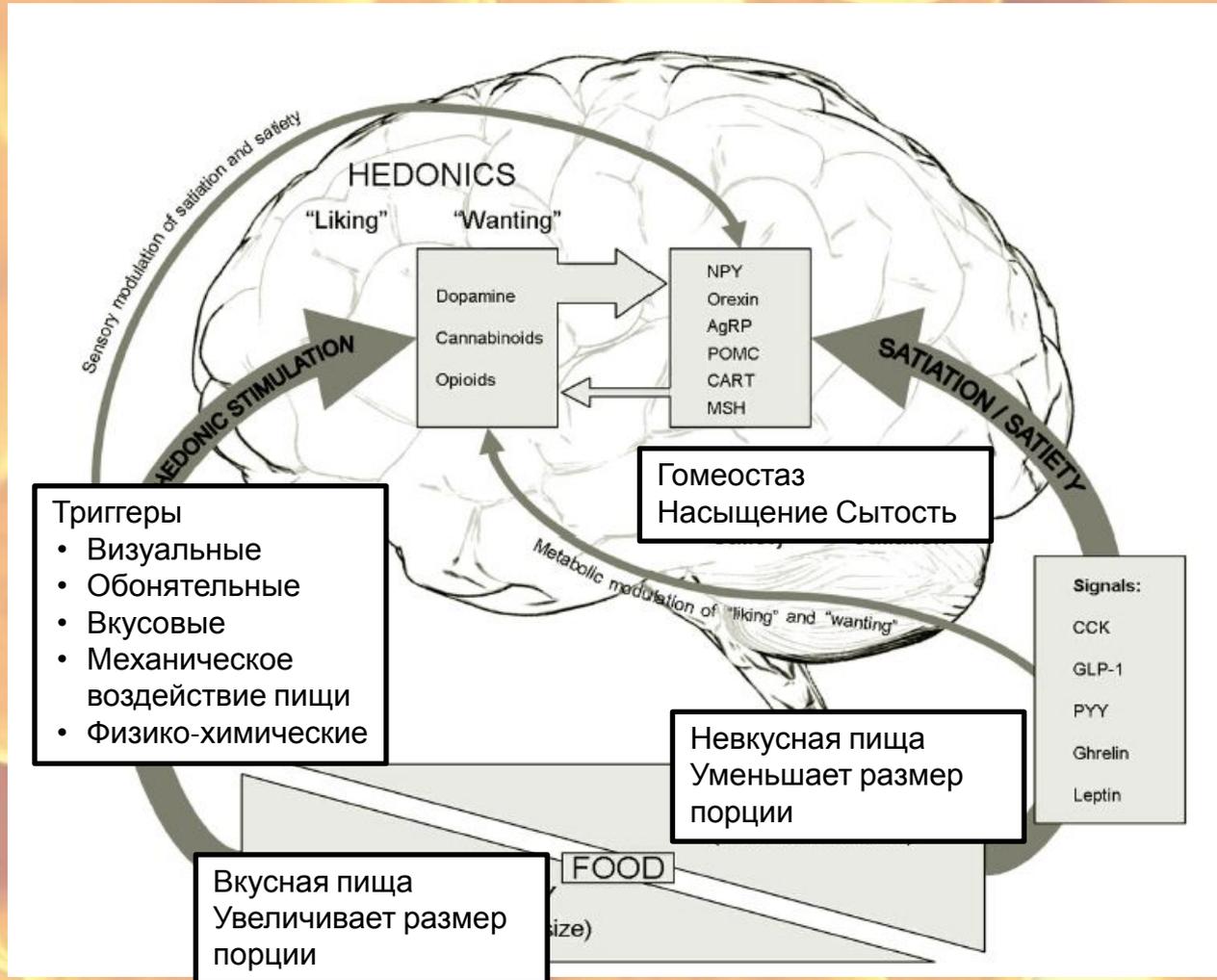
Figure 1 Diagram representing sagittal section through a rodent brain to show the nuclei of the hypothalamus involved in appetite regulation. ARC, arcuate nucleus; VMH, ventromedial nucleus of the hypothalamus; DMH, dorsomedial nucleus of the hypothalamus; LH, lateral hypothalamus; SCN, suprachiasmatic nucleus; OC, optic chiasm; PVN, paraventricular nucleus.

- центр голода - латеральные ядра
- центр насыщения - вентромедиальные ядра
- аркуатное ядро – интегративная и регулирующая функция

- Здесь перекрещиваются нервные и гуморальные сигналы
- Обеспечивает быструю (пептид YY, ГПП-1, панкреатический полипептид, оксиномодулин, грелин) и длительную (инсулин и лептин) регуляцию пищевого поведения
- Имеются нейроны-сенсоры внеклеточной глюкозы

Версия каскада сытости, показывающая связь между триггерами для потребления и сигналами для сытости, а также взаимодействие гедонической и гомеостатической систем в мозге.

Такая схема событий помогает объяснить влияние очень аппетитных и менее аппетитных продуктов на контроль аппетита.



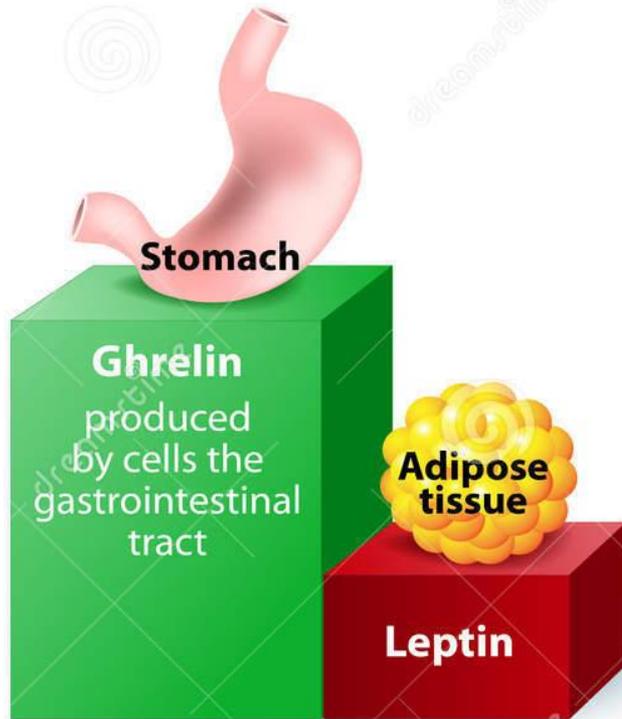
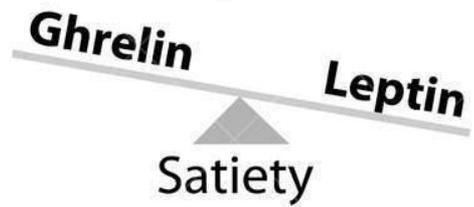
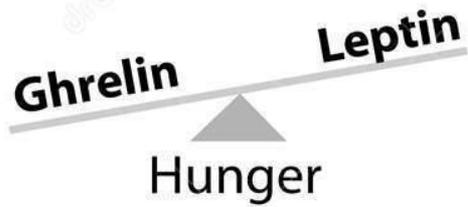
Перерасход, энергетический баланс и предрасполагающая к ожирению окружающая среда

- Вкусовые свойства и социально-культурные аспекты
- Требование вкусной еды - поиск и прием пищи - это цель
- Побуждает к приему пищи
- Создает взаимосвязь между вкусом, запахом, видом еды и когнитивными и эмоциональными процессами
- Ожирение ассоциируется с дисрегуляцией системы вознаграждения в ответ на пищевые сигналы - возникает компенсаторное переедание и неспособность принимать волевые решения

Основные нейромедиаторы системы вознаграждения

- Кортиковые структуры - эмоции и удовольствие от вкусной еды "liking" - "мне нравится"
- Лимбическая система - необходимость и мотивация еды "wanting" - "я хочу"
- **Дофамин** (*Выделяется в предвкушении чего-либо и сразу после достижения цели, определяет способность наслаждаться жизнью. Вознаграждение получаемое в виде пищи сопровождается выработкой дофамина — поведение закрепляется*)
- **Серотонин** (*Синтезируется как периферическими клетками (нейроны и энтерохромафинные клетки кишечника), так и в ЦНС, рецепторы находятся в кишечнике и головном мозге. Формирует субъективное ощущение насыщения. Еда воспринимается как удовольствие*)
- **Эндоканнабиоиды**

LEPTIN & GHRELIN

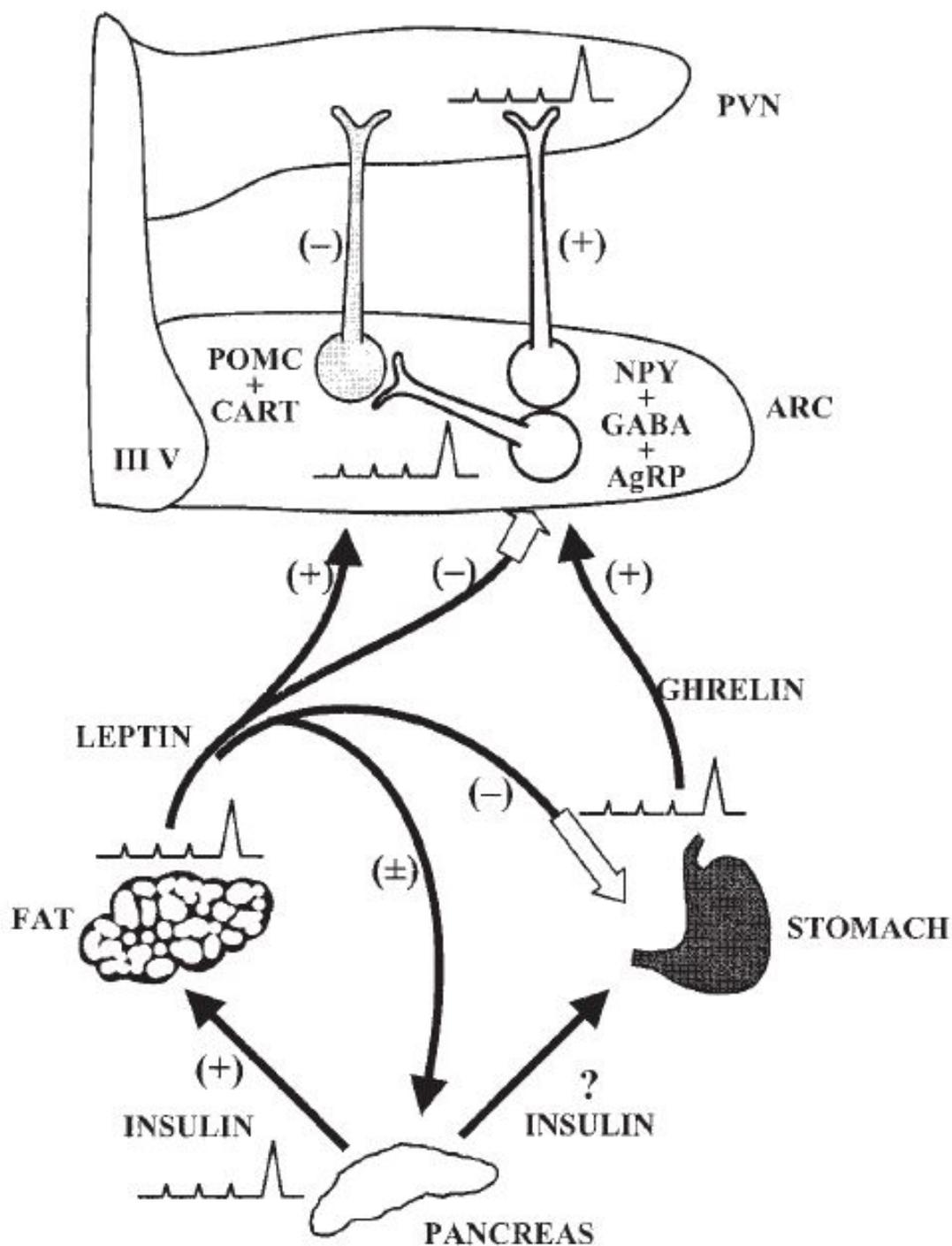


BEFORE EATING



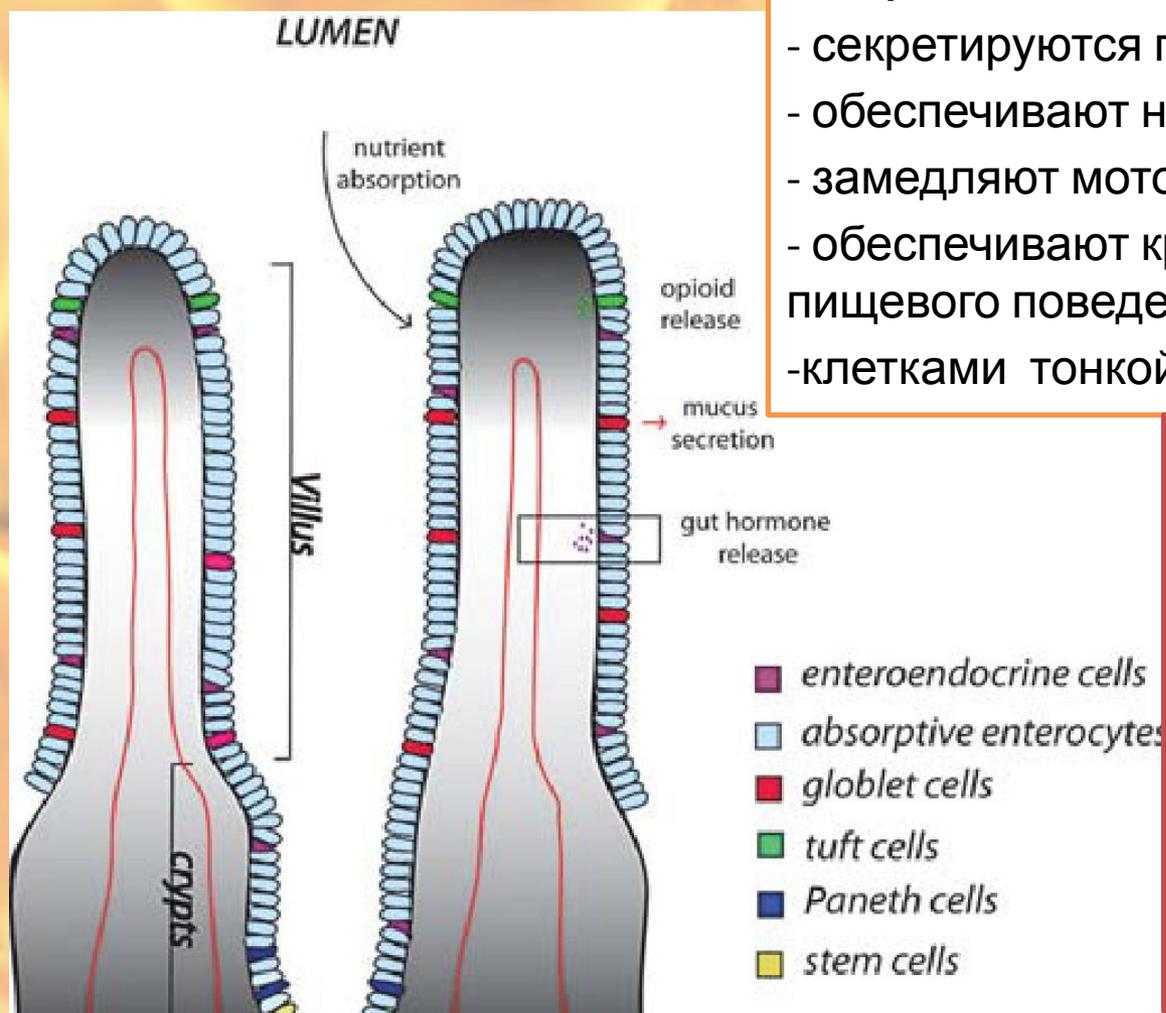
AFTER EATING

Адипоцитарно-гастро-панкреатическая ось



Динамика в цепи обратной связи участвующей в интеграции потребления и расхода энергии. NPY, ГАМК, и AgRP, синтезирующиеся и секретирующиеся в ARC-PVN, регулируют суточный эпизодический режим питания. 2 ритмических паттерна NPY релиз (циркодианный и циркадный) управляются двумя функционально противоположными ритмическими афферентными гормональными сигналами - лептином из адипоцитов и грелином из желудка. Также изображено отношение ритмической обратной связи в адипоцитарно-гастро-панкреатической оси. Ограничение орексигенных эффектов

Типы кишечно-эпителиальных клеток. Кишечные эпителиальные клетки развиваются из общих стволовых клеток в крипте и дифференцируются в абсорбирующие энтероциты или клетки панета, бокаловидные, tuft-cells и энтероэндокринные клетки (секретируют кишечные пептиды).



Общее:

- секретируются постпрандиально
- обеспечивают насыщение
- замедляют моторику ЖКТ
- обеспечивают краткосрочную регуляцию пищевого поведения
- клетками тонкой кишки (Y1–Y6 рецепторы)

Представители:

- Холецистокинин секретируется I-клетками тонкой кишки на жирные кислоты
- Глюкагоноподобный пептид - в L-клетках тонкой кишки, стимул - углеводы
- Оксिनотодулин - синергист ГПП-1
- Пептид YY - L

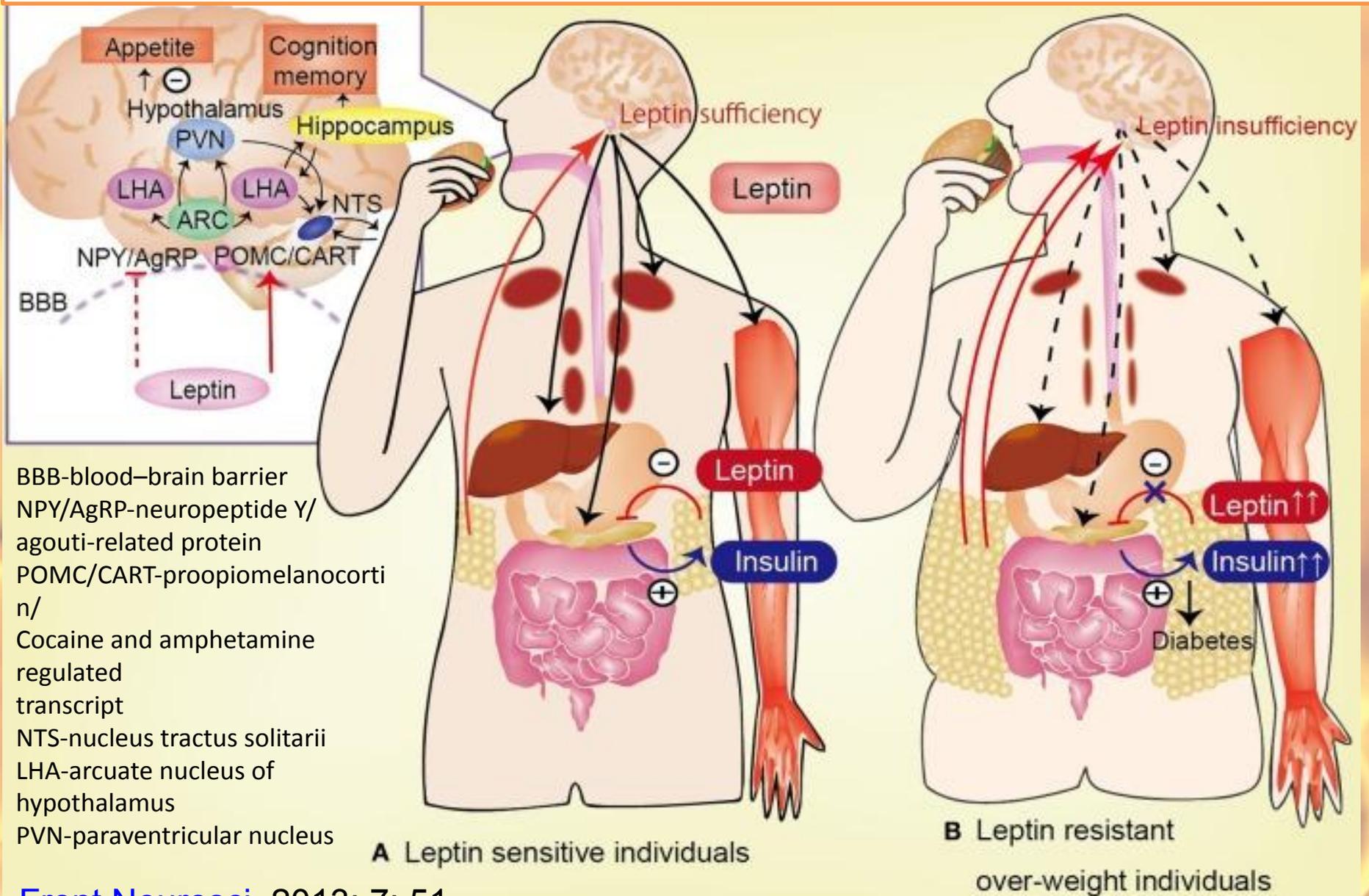
Поджелудочная железа

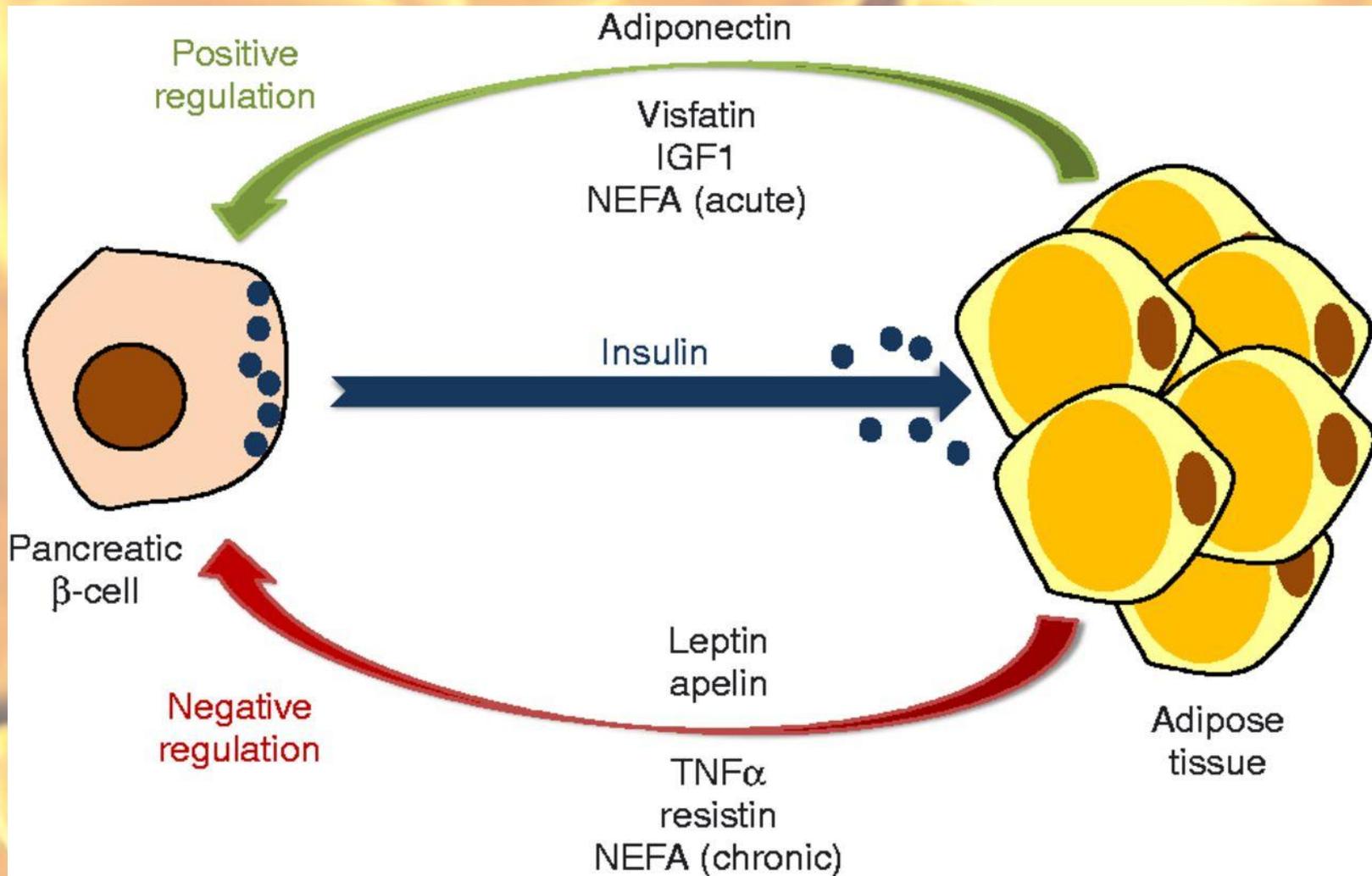
- Инсулин - проникает через гемато-энцефалический барьер и взаимодействует со специфическими рецепторами аркуатных ядер гипоталамуса - уменьшает потребление пищи
- Амилин - синергист инсулина, нейромедиатор - анорексигенный эффект - ингибирует нейропептид Y-нейроны и медиаторы системы вознаграждения
- Панкреатический полипептид - Y4 и Y5 рецепторы в гипоталамусе, ингибирует нейропептид Y

Роль лептина в патогенезе МС

- Лептин - продукт (гормон) жировой ткани (ob ген)
- Концентрация прямо пропорциональна степени ожирения
- Связь с уровнем АД у больных с ожирением
- Регуляция центра насыщения (торможение аппетита при ожирении утрачивается)
- Симпатическая стимуляция (в ЦНС)
- Повышение содержания кортизола
- Стимуляция почечных нервов
- Влияние на GH-RH и GnRH

Циркулирующий лептин коррелирует со степенью ожирения и транспортируется через гематоэнцефалический барьер

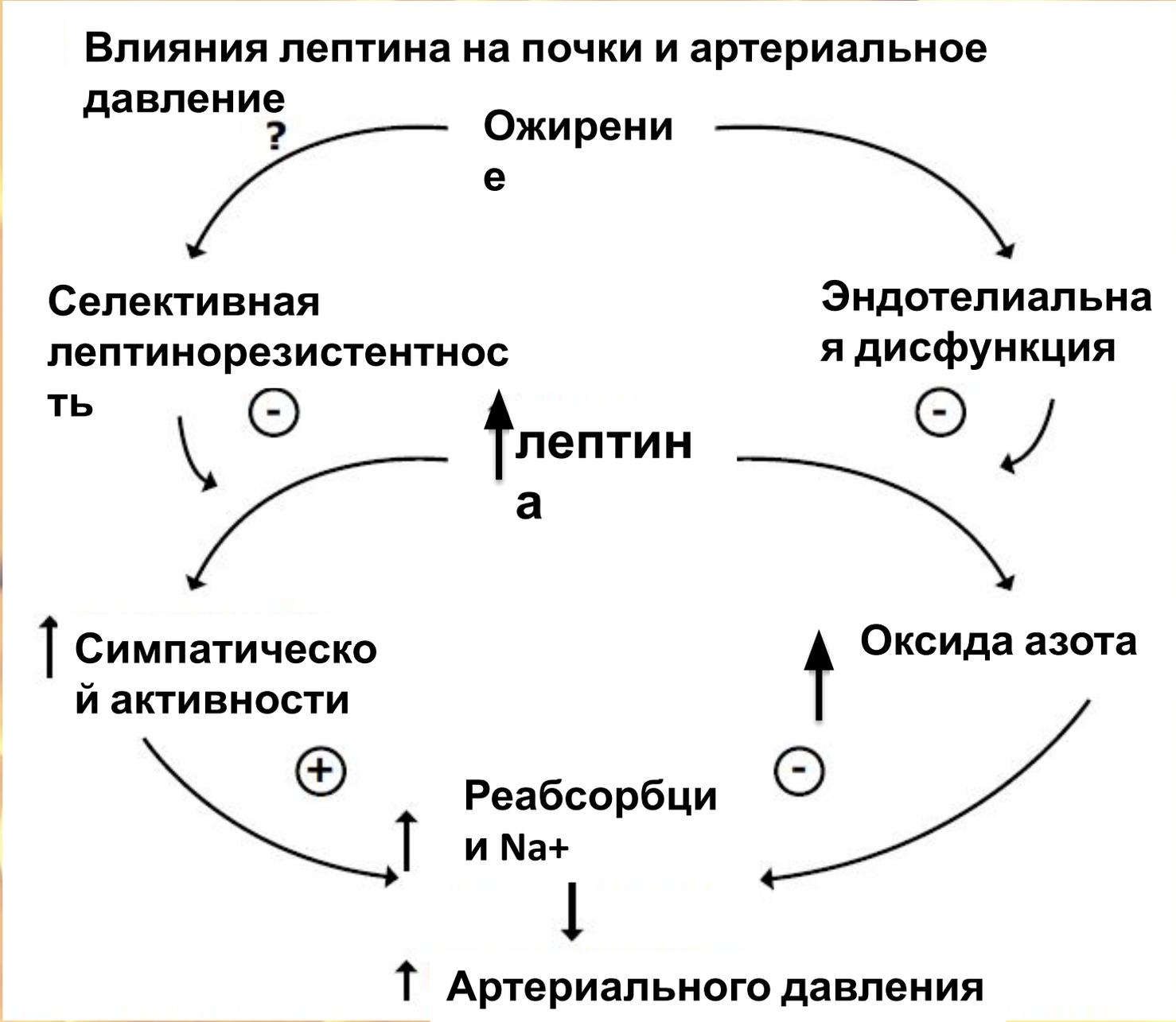




Взаимосвязь между жировой тканью и β -клеткой поджелудочной железы: **«лептино-инсулярная ось»**. Положительная регуляция может стимулировать синтез и секрецию инсулина и пролиферацию клеток. Отрицательная регуляция может ингибировать синтез и секрецию инсулина и усиливать апоптоз и / или некроз клеток.

Journal of Endocrinology 2016, 1;

10.1530/JOE-12-0278



Хроническая гиперлептинемия вызывает устойчивость к натрийуретическому и NO-миметическому эффектам лептина

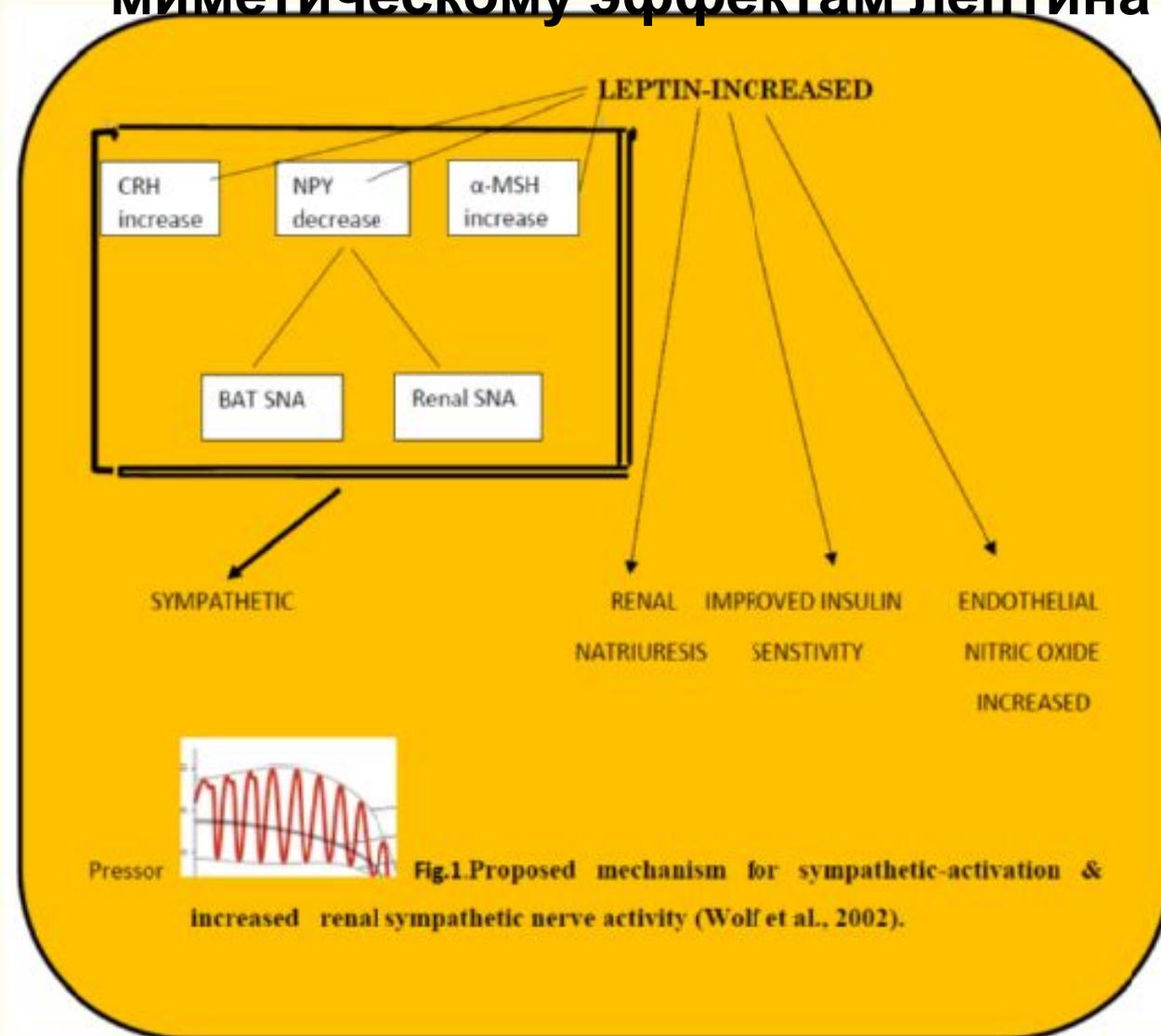
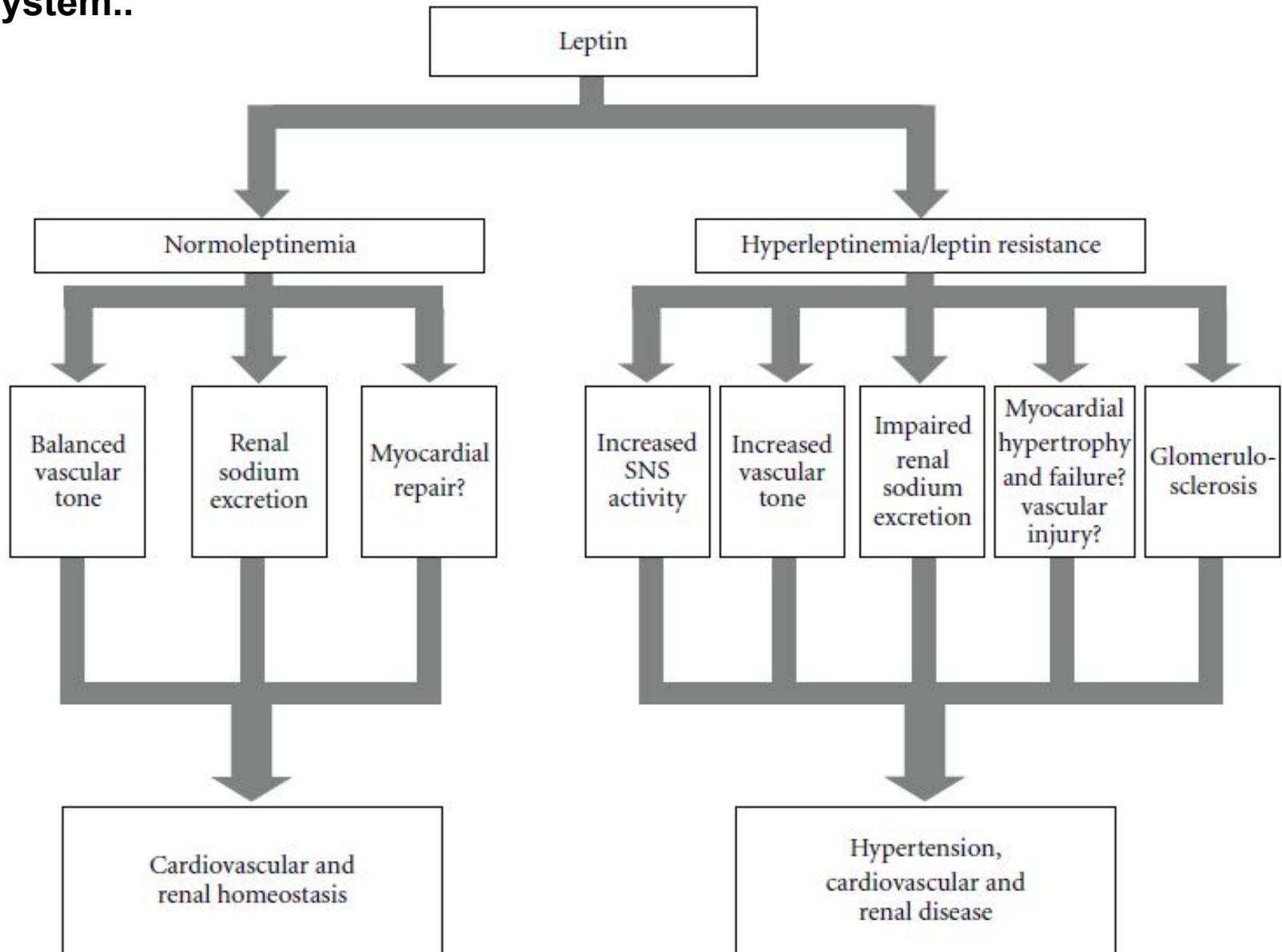


Figure 1: Proposed mechanism for sympathetic-activation and increased renal sympathetic nerve activity (Wolf, et al. 2012).

Cardiovascular and Renal Actions of Leptin. SNS: sympathetic nervous system..



Adapted from Kshatriya S, Reams GP, Spear RM, Freeman RH, Dietz JR, Villarreal D. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2010 Jan; 19 (1): 72–8. With Permission from Wolters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins

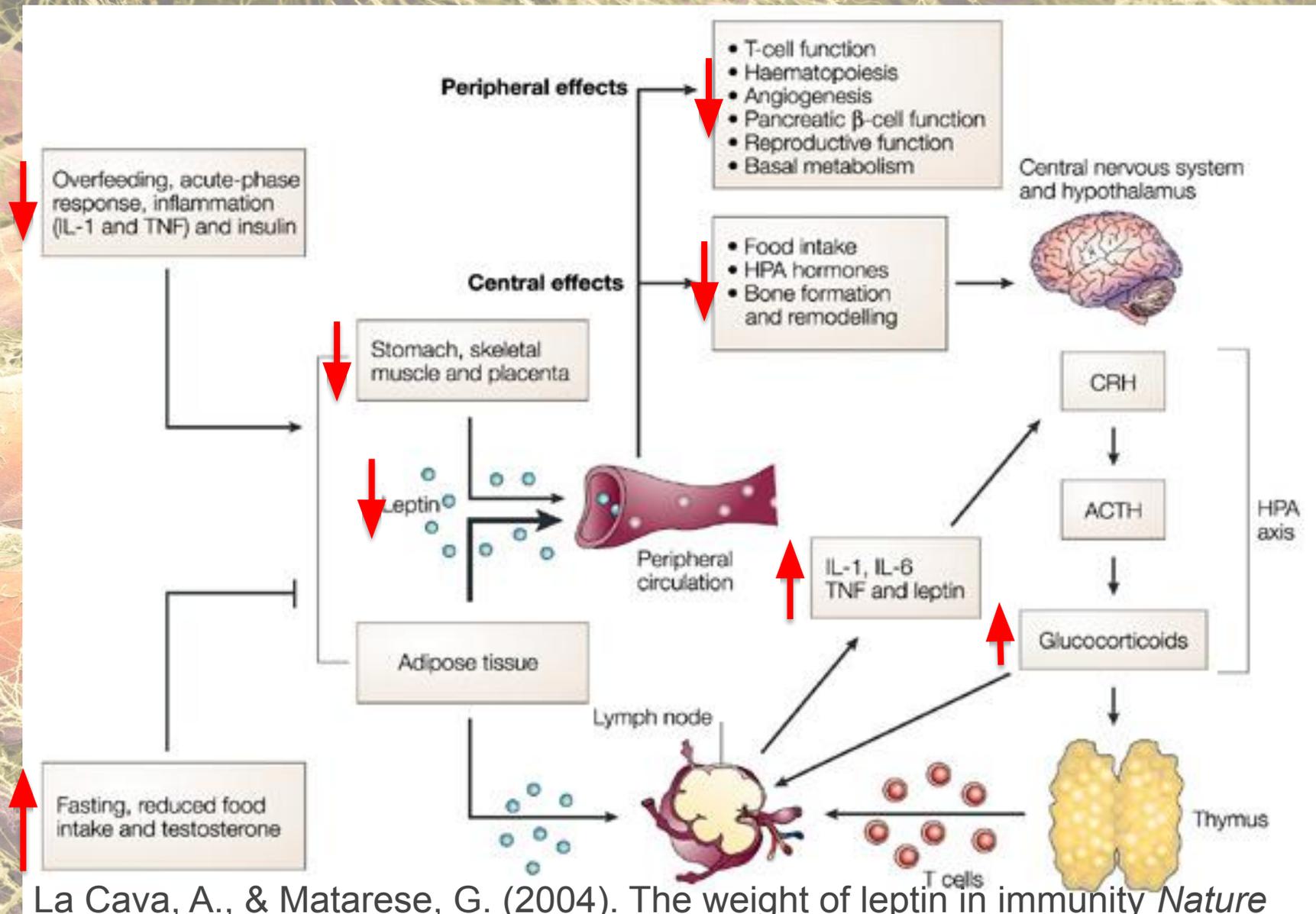
Синдромы, связанные с дефицитом лептина

Особенности врожденных лептин-дефицитных состояний	Оценка распространенности	Что с ними связано?
Мутации гена лептина Гомозиготный врожденный дефицит лептина	Редко	Раннее морбидное ожирение, гиперфагия, гипогонадотропный гипогонадизм, потеря костной массы, гиперинсулинемия и иммунная дисфункция. Эти проявления нормализуются лечением лептином в замещающих дозах.
Гетерозиготный врожденный дефицит лептина Мутации, приводящие к липоатрофии	Редко	Менее тяжелое ожирение, которое отвечает на терапию экзогенным рекомбинантным человеческим лептином, хотя это еще предстоит изучить в интервенционных исследованиях.
Врожденная липоатрофия	Редко	Липоатрофия, диабет и метаболический синдром; метаболические нарушения улучшаются в ответ на терапию лептином, но рандомизированных контролируемых исследований не проводилось.
Приобретенные состояния с дефицитом лептина.	Распространенность у женщин до 2,2%	Значительное снижение массы тела и массы жировой ткани, аменорея или бесплодие, остеопороз со стрессовыми

Индукцированная гипоталамусом аменорея, овуляторная дисфункция или обе патологии	Аменореи отмечались у 60–69% тренированных спортсменок, а овуляторная дисфункция - у <78% рекреационных спортсменок.	Низкий процент жира в организме с или без снижения массы тела, аменорея или бесплодие, остеопороз и нейроэндокринные нарушения, перечисленные выше. Аномалии улучшились в ответ на лечение лептином в проверенном испытании концепции. Ведутся рандомизированные плацебо-контролируемые исследования.
Неатлетические формы гипоталамической аменореи Избирательное уменьшение массы жировой ткани	7,6% у женщин в возрасте 15–24 лет, 3,0% у женщин в возрасте 25–34 лет и 3,7% у женщин в возрасте 35–44 года. Редко	Относительно нормальный или слегка сниженный вес тела, но ниже процентное содержание жира в организме, аменорея или бесплодие, а также нейроэндокринные нарушения, перечисленные выше..
Приобретена выраженная липоатрофия и резистентность к инсулину	Редко	Липоатрофия, резистентность к инсулину, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Эти метаболические нарушения прекратились с замещением лептина в клинических испытаниях
ВИЧ-липоатрофия	15–36% всех пациентов с ВИЧ	Липоатрофия, инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. Эти метаболические нарушения улучшились

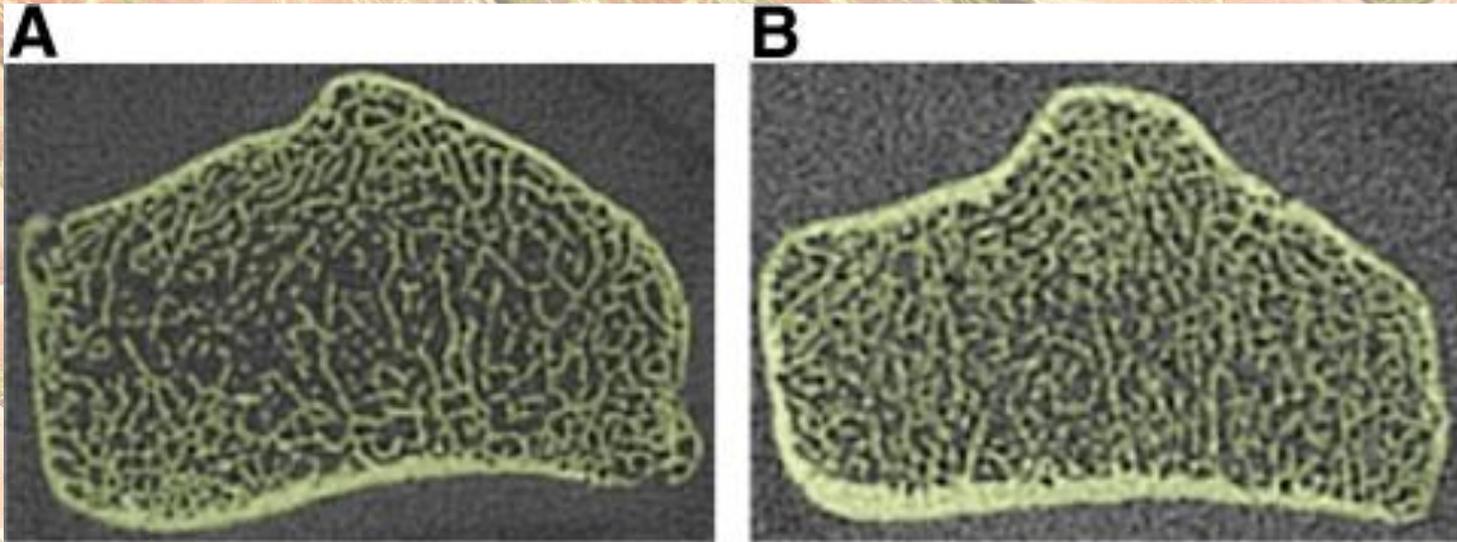
Гиполептинемия, лептин система при анорексии

Лептин контролирует обмен веществ и иммунную систему.



La Cava, A., & Matarese, G. (2004). The weight of leptin in immunity *Nature Reviews Immunology*, 4

Костная система



CT. *Radiology* 257:167–174, 2010

У женщин с нервной анорексией нарушена микроархитектура костей, а прочность костей снижена. На снимках представлены компьютерные томографические изображения кости женщины с нервной анорексией (А) по сравнению со здоровой (В)

Лептин и репродуктивная система

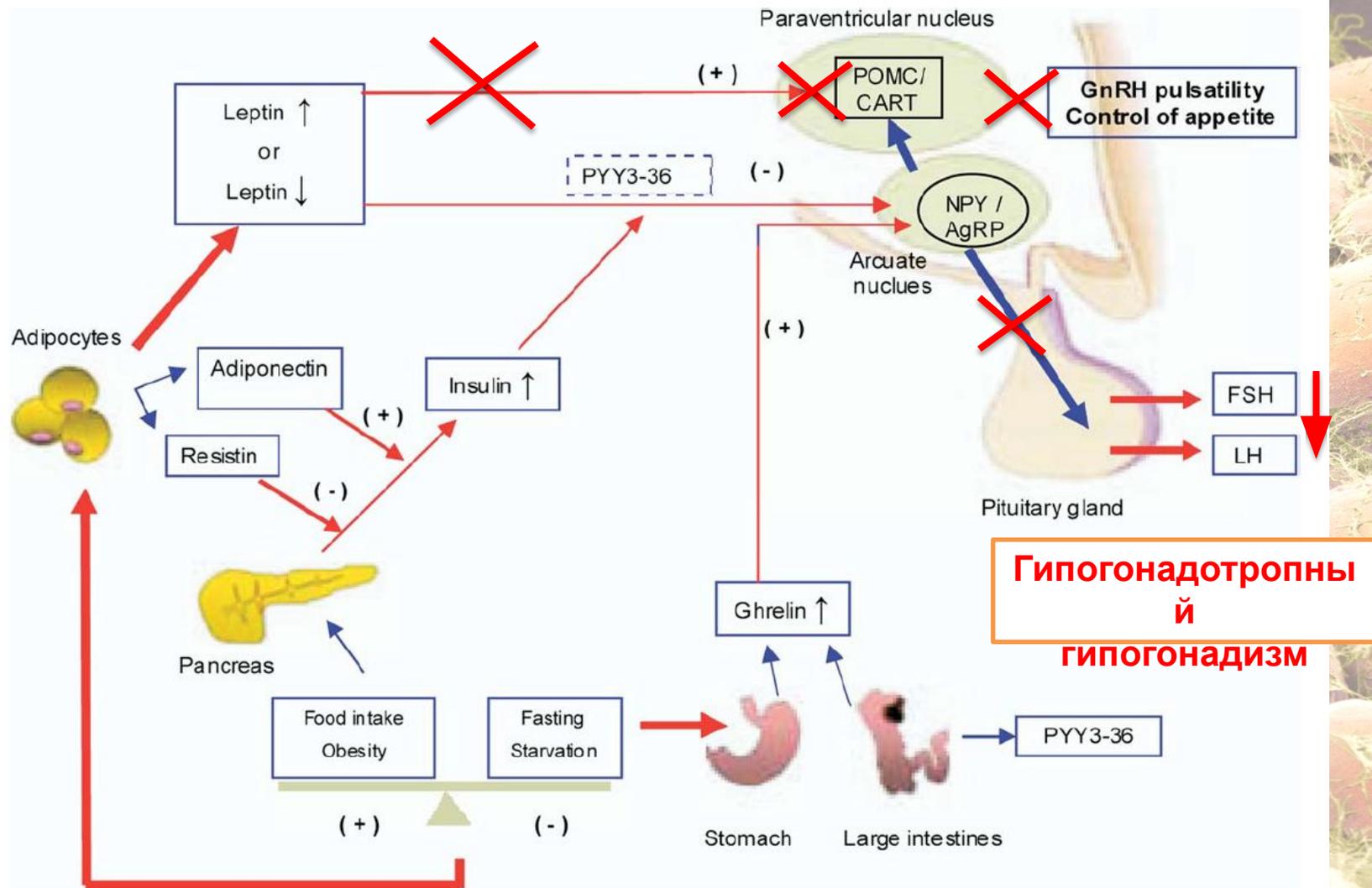
Рецепторы к лептину имеют:

- гипоталамус,
- гипофиз,
- яичник,
- эндометрий,
- плацента,
- яичко

Эффекты лептина на репродуктивную систему:

- Иницирует половое созревание
- Ускоряет пульсирующую секрецию ГнРГ
- Стимулирует высвобождение ЛГ и ФСГ

Лептин и репродуктивная система

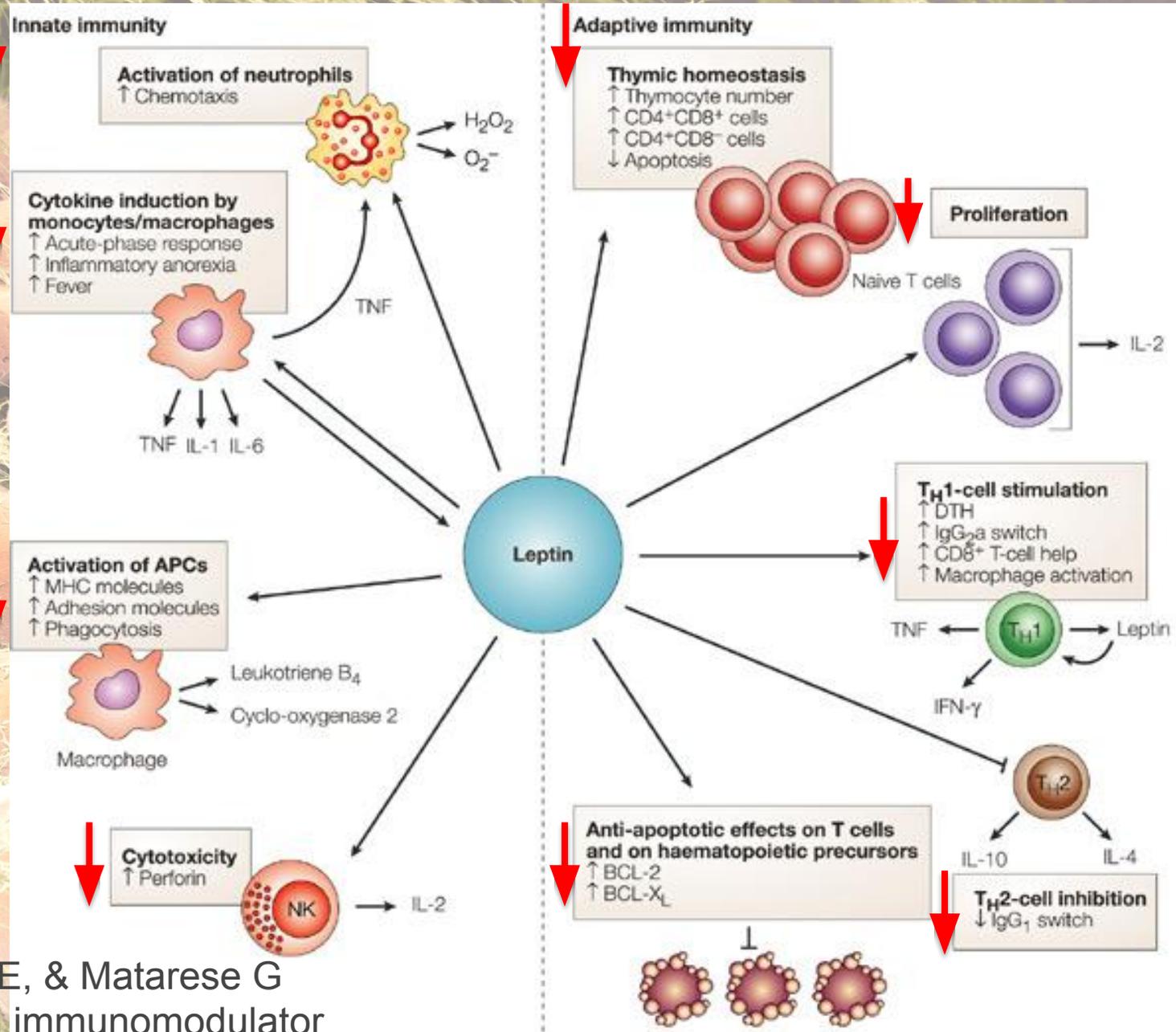


Budak. Adipose tissue and gut-derived hormones and reproduction. Fertil Steril 2006.

Лептин также достигает GnRH-секретирующих нейронов в PVN и ARC, которые находятся в непосредственной близости от областей, контролирующих аппетит, модулирует пульсовую активность GnRH, что влияет на выработку FSH и LH и их секрецию из передней

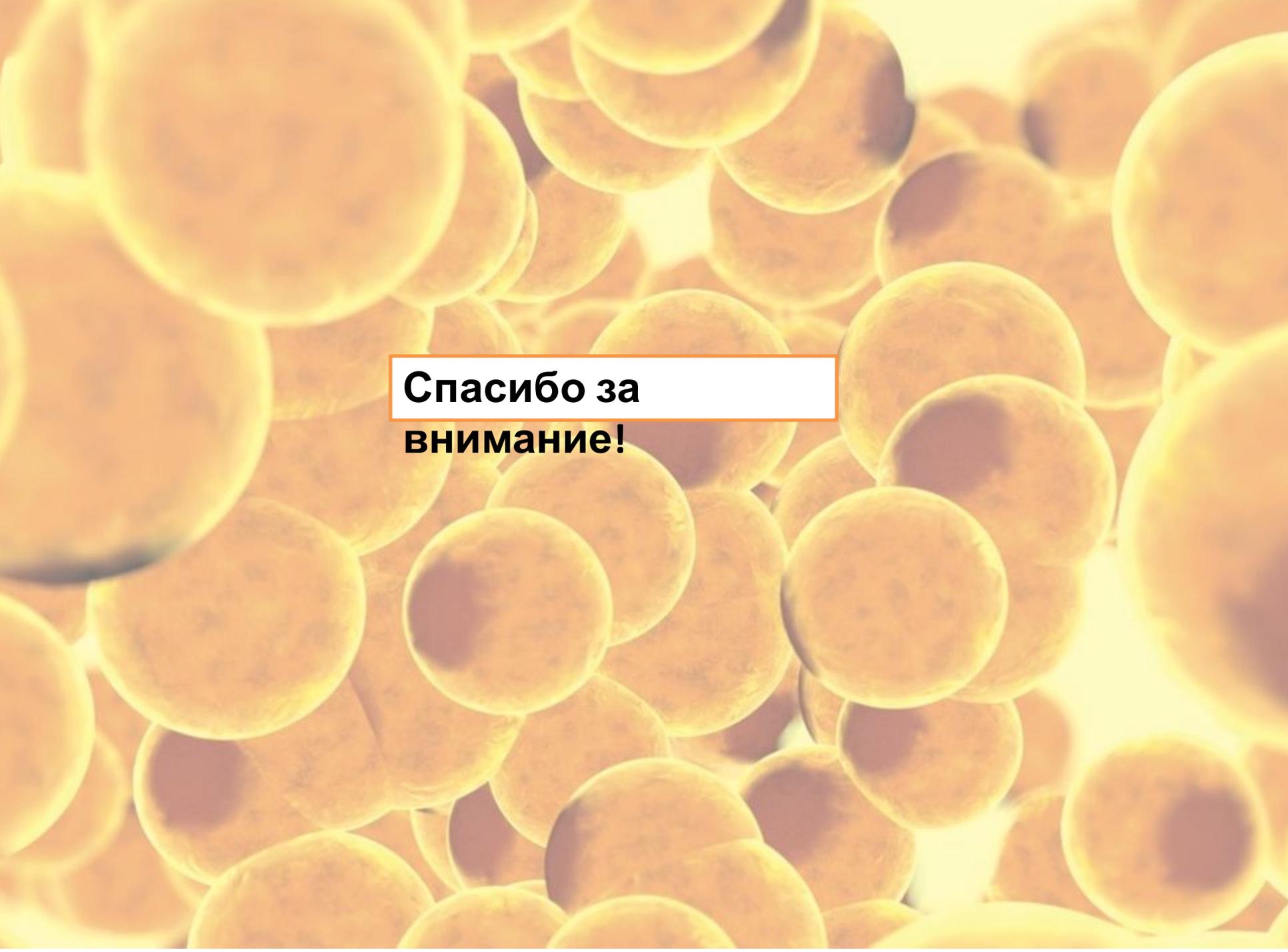
Leptin modulates immune function

Снижение иммунитета



Выводы

- Уровень циркулирующего лептина в основном отражает количество запасов энергии в жировой ткани и участвует в регуляции энергетического гомеостаза, нейроэндокринной функции и обмена веществ.
- Дефицит лептина приводит к нейроэндокринному дефициту, приводя к бесплодию и метаболическим нарушениям.
- Состояния полного или тяжелого дефицита лептина включают редкие случаи врожденного дефицита лептина (из-за мутаций генов, связанных с лептином) и врожденную липоатрофию (из-за недостатка жировой ткани, необходимой для синтеза лептина).
- Состояния относительного, приобретенного дефицита лептина включают более распространенные состояния такие как нервная анорексия, аменорея, вызванная физическими упражнениями, гипоталамическая аменорея и ВИЧ-липоатрофия.
- Рекомбинантное лечение лептином человека в физиологических замещающих дозах, нормализует нейроэндокринные и метаболические нарушения в состояниях

The background of the slide is a dense field of overlapping, glowing yellow circles. The circles vary in size and focus, creating a sense of depth and movement. The overall color palette is warm and bright, with a gradient from a pale yellow at the top to a deeper, more saturated yellow at the bottom.

**Спасибо за
внимание!**