

# **Tuková tkáň**

# Osnova

- struktura a funkce adipocytu
- vývoj tukové tkáně
- druhy tukové tkáně
- funkce tukové tkáně
- procesy v tukové tkáni (plasticita, browning)

# Tuková tkáň

- centrální role v regulaci energetické rovnováhy a homeostázy
- metabolické, buněčné a endokrinní funkce
  
- adipocyty se podílejí na řízení metabolismu lipidů
- identifikují, řídí a posílají signály pro udržení energetické rovnováhy
  
- studium tukové tkáně, zvláště **adipocytů**, je základem pro porozumění metabolických abnormalit spojených s vývojem obezity
- koncepce adipocytu jako endokrinní a funkční buňky není dosud zcela pochopena

# Funkce tukové tkáně

1. metabolismus lipidů včetně uložení TAG a uvolnění MK
2. katabolismus TAG za účelem uvolnění glycerolu a MK v rámci metabolismu glukózy
3. produkce **adipokinů**, které zahrnují hormony, cytokiny a další proteiny se specifickými biologickými funkcemi

→ významný vliv na fyziologické procesy, jako je vývoj a růst adipocytů, a energetickou homeostázu

- další funkce: angiogeneze, adipogeneze, metabolismus steroidů, imunitní odpověď, tepelná izolace, ochrana vnitřních orgánů, atd.

# Druhy tukové tkáně

□ dle rozdílů v buněčné struktuře, barvě, lokalizaci, vaskularizaci a funkci:

# Druhy tukové tkáně

- dle rozdílů v buněčné struktuře, barvě, lokalizaci, vaskularizaci a funkci:
  - bílá tuková tkáň - WAT (white adipose tissue)
  - hnědá tuková tkáň - BAT (brown adipose tissue)
  - (béžová tuková tkáň)
  - růžová tuková tkáň

# Adipocyt

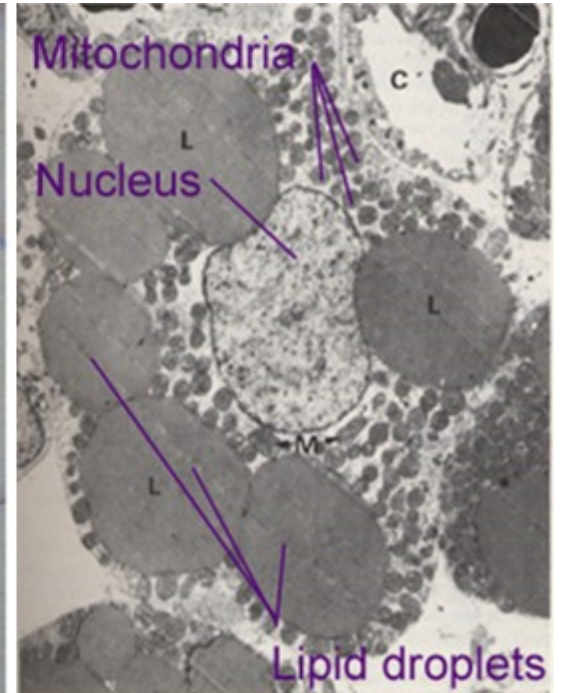
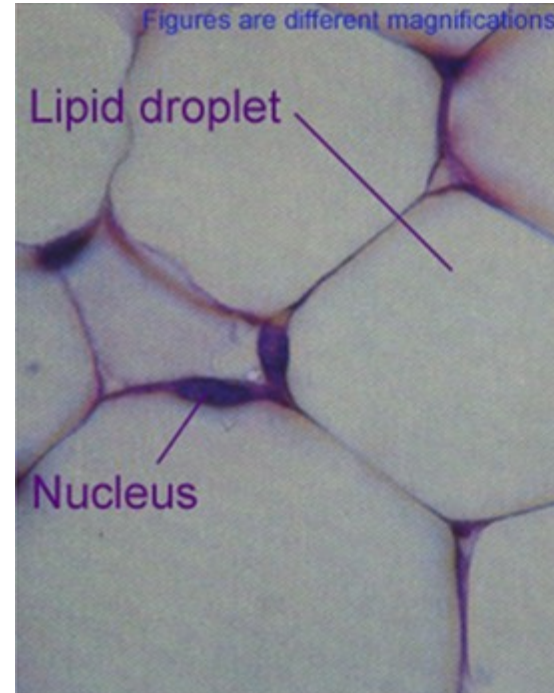
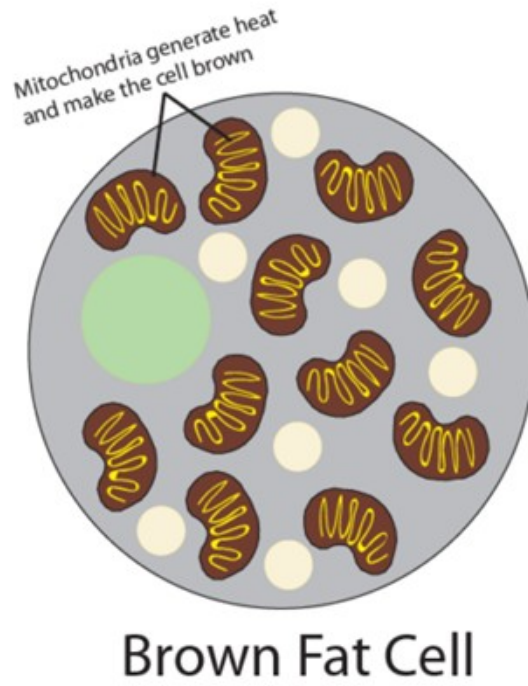
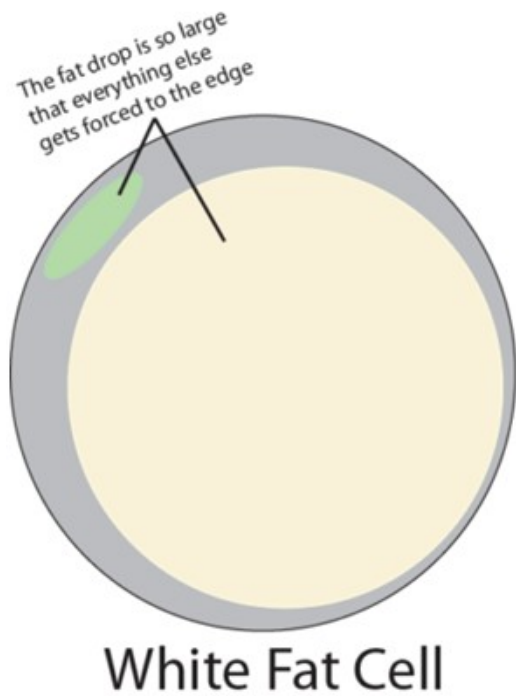
## WAT

- jedna lipidová kapka, která zabírá 90 % objemu buňky
- jádro stlačeno na okraj buněk
- cytoplazma tvoří tenký okraj
- mitochondrie
  - malé, protáhlé
  - krátké, náhodně uspořádané kristy
- uniloculární adipocyty

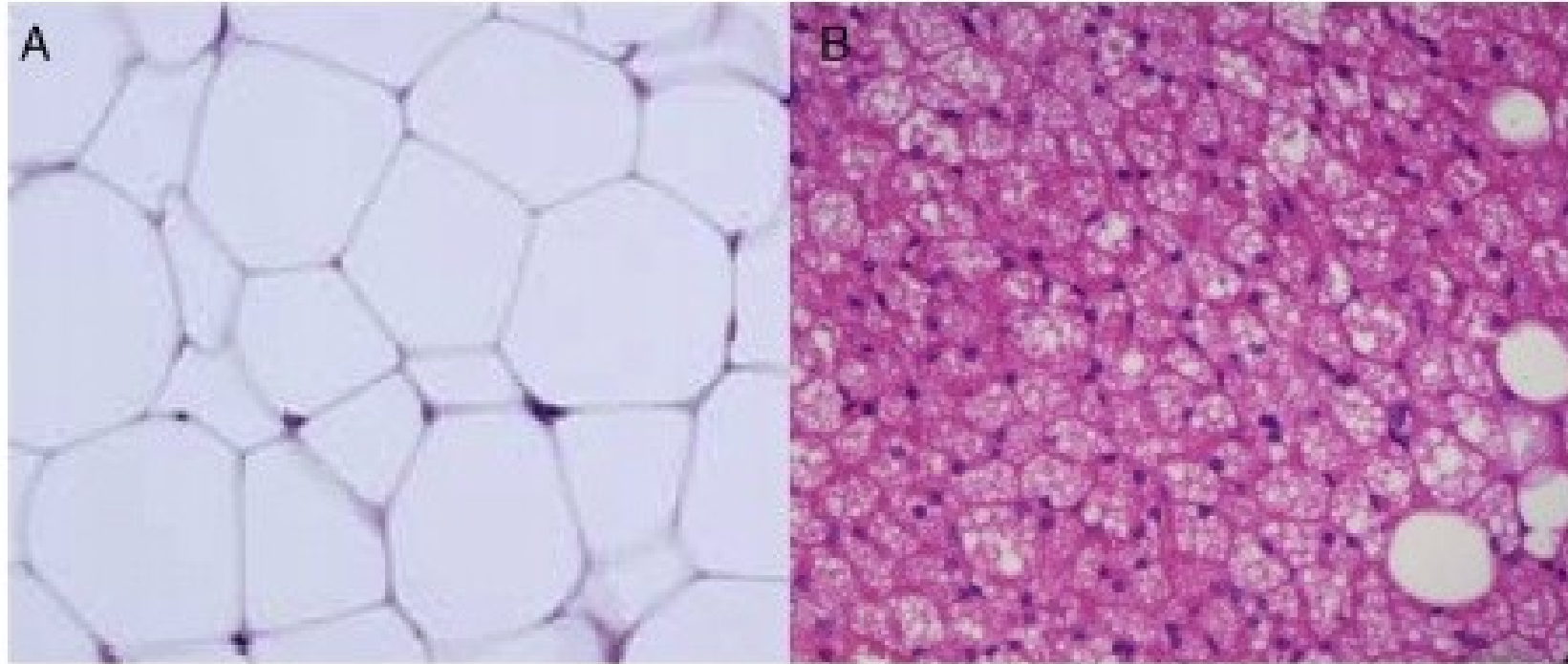
## BAT

- menší buňky
- cytoplazma obsahuje několik lipidových kapek
- kruhovitě jádro
- mitochondrie
  - četné, velké
  - laminární kristy
  - obsahují UCP-1
- multiloculární adipocyty

# Bílý a hnědý adipocyt







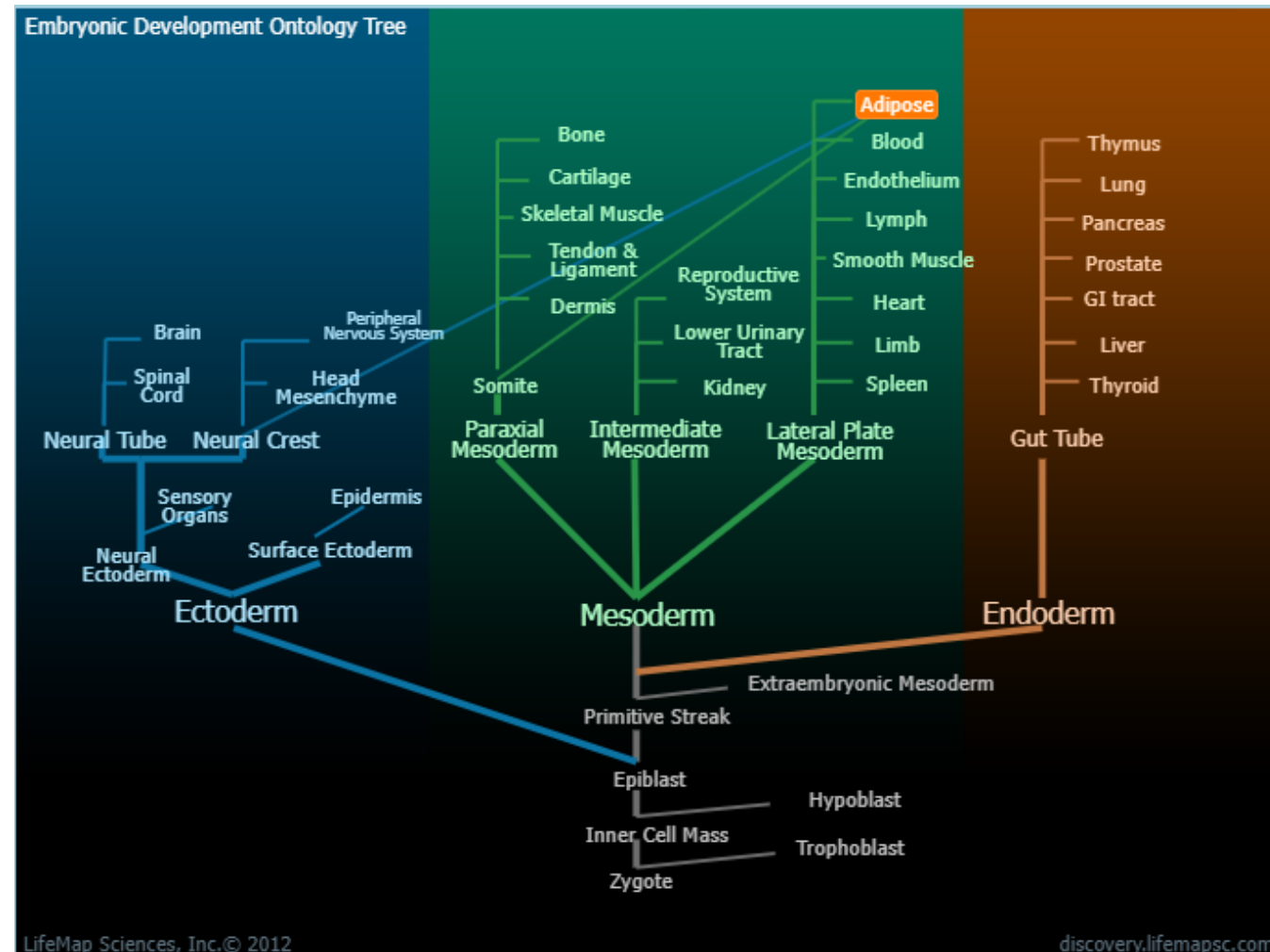
**Figure 5** Light microscope image of white adipose tissue (A) and brown adipose tissue (B).

# Původ tukové tkáně I.

- Využití tuku jako zásoby energie v době hladovění je do určité míry pozorovatelné u většiny živočichů
- Adipocyt jakožto specializovaná zásobní buňka je však pozorovatelná nejdříve u členovců a o s specializované **tukové tkáni** lze mluvit až u obratlovců
- Základní funkce tukové tkáně, její složení z pohledu přítomných buněk či obecné rozložení do jednotlivých funkčních celků (dep) je do značné míry zachováno u většiny obratlovců (značná homogenita i mezi člověkem a myšími modely)
- Jednotlivé typy tukové tkáně i depa však vykazují značné rozdíly z pohledu původu a přítomných prekurzorových buněk, což má za následek nejen funkční rozdíly, ale pravděpodobně i rozdílné chování za specifických podmínek, jako je obezita

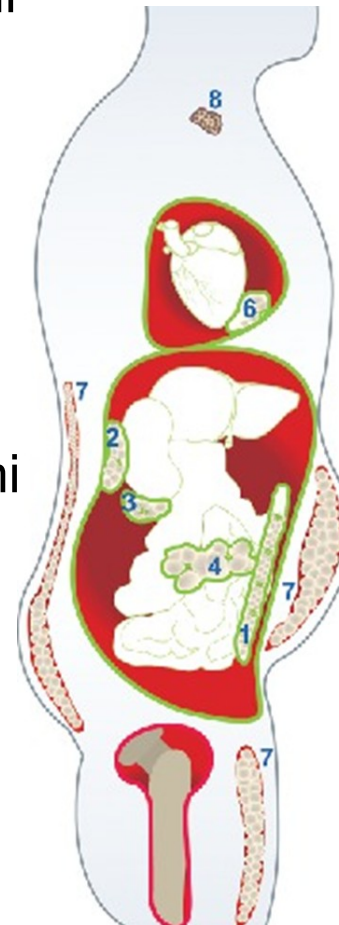
# Původ tukové tkáně II.

- Heterogenita patrná již na úrovni embryonálního vývoje
- Původ většiny adipocytů pravděpodobně z mezenchymálních kmenových buněk X adipocyty v oblasti hlavy a krku pochází zřejmě z neuroektodermu
- Původ hnědých adipocytů ze společných prekurzorů s buňkami kosterního svalstva (Myf5+)
- Jedná se tedy spíše o několik řad značně odlišných prekurzorových buněk schopných diferenciaci do **obdobného fenotypu**

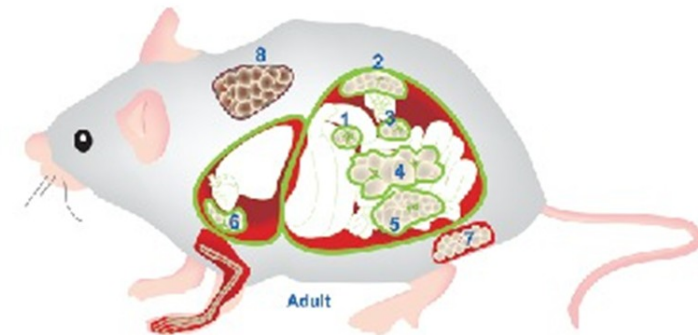


# Původ tukové tkáně III.

- Z vývojového i funkčního pohledu tak lze na jednotlivá tuková depa pohlížet jako jednotlivé “mini orgány”
- Lze u nich sledovat odlišné vývojové načasování, odlišné složení z pohledu přítomných buněk i funkční rozdíly
- Jisté rozdíly v tukové tkáni mezi člověkem a myšmi modely i využívání tkáňových kultur neumožňují přesně postihnout výzkum tukové tkáně a proces adipogeneze napříč všemi tukovými depy

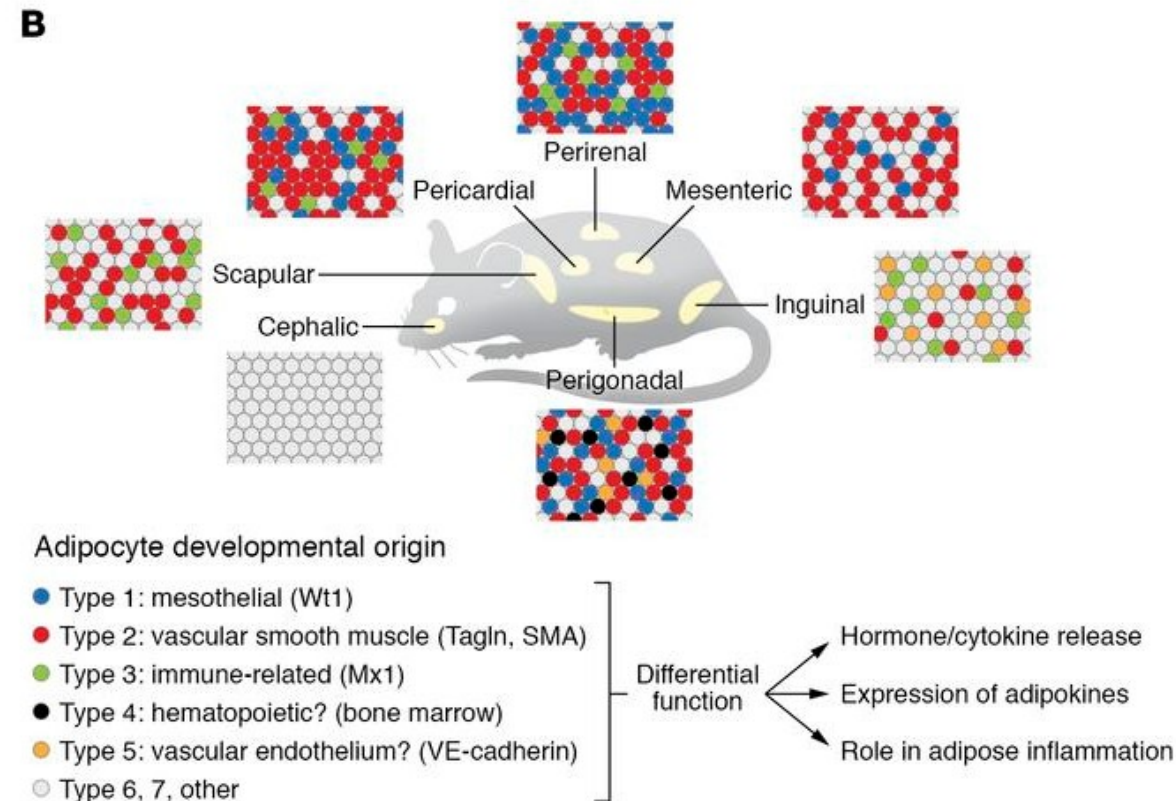


1. Omental
2. Retroperitoneal
3. Perirenal
4. Mesenteric
5. Perigonadal (mouse only)
6. Peri/Epicardial
7. Subcutaneous
8. Brown



# Tukové prekurozorové buňky (Adipose progenitor cells - APCs)

- Značná heterogenita mezi různými adipózními depy
- Ani APCs izolované z jediného depa VWAT však nejsou homogenní populací
- Popsány **rozdíly v genové expresi** pro geny zapojené do angiogeneze mezi subkutánními a viscerálními zásobami tukové tkáně
- Rozdíly v přítomných APCs mohou mít vliv na chování tukové tkáně při obezitě
- Například FIPs (fibro-inflammatory progenitors) přítomné ve viscerální, ale nikoliv subkutánní tukové tkáni



# Adipogeneze

→ proces vzniku tukové tkáně

□ preadipocyt → stimulace → zralý adipocyt

□ vysoce uspořádaný proces, který je zahájen během vývoje plodu a pokračuje po celý život

□ hormonální aktivita a **transkripční faktory** ovlivňují diferenciaci z preadipocytů na adipocyty (ale také zánětlivé faktory, cirkadiánní rytmy, ECM, léky,...)

□ jaderný hormonální **receptor PPAR $\gamma$**

□ ústředním regulátorem adipogeneze

□ hraje dominantní roli ve vývoji tukové tkáně

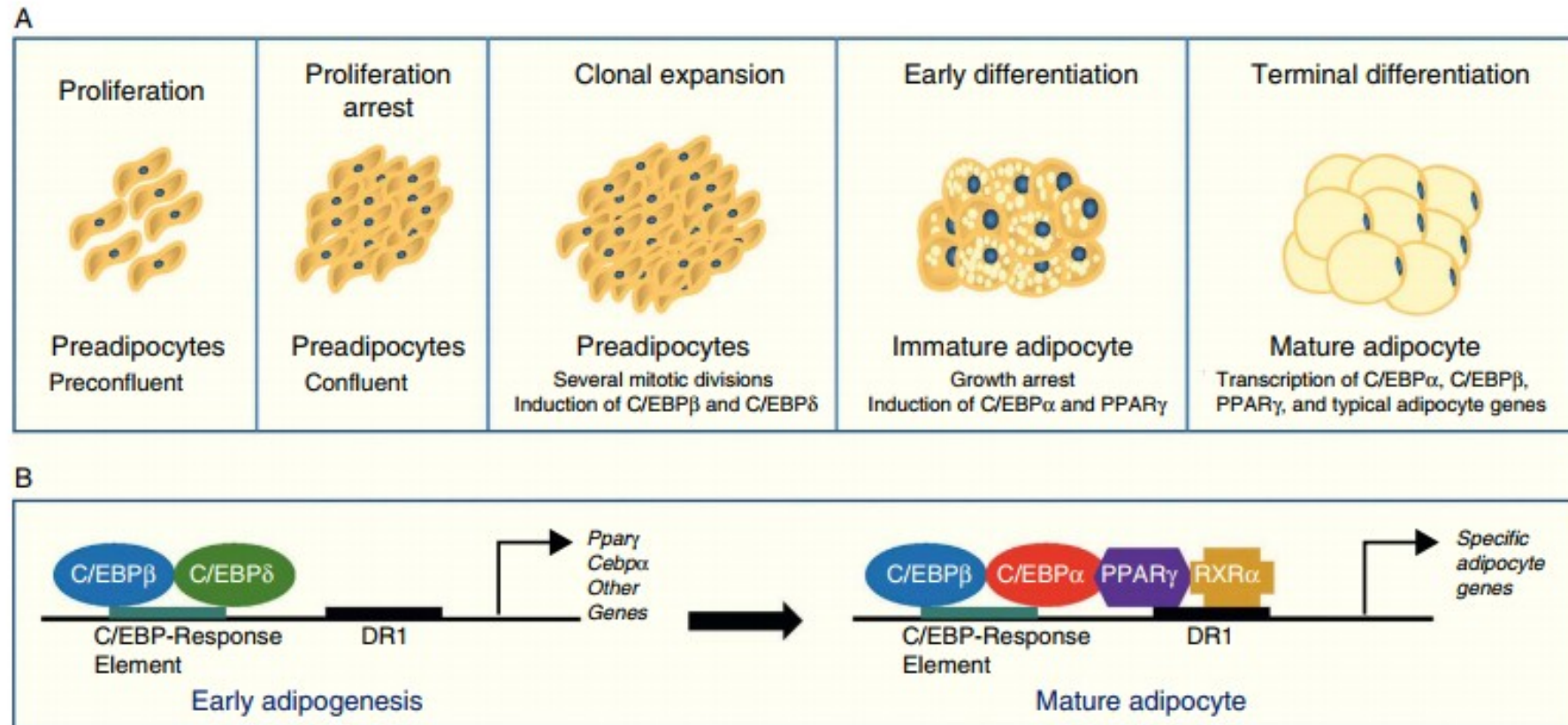
□ více exprimován u mladších, než u starších lidí

□ k diferenciaci dochází spuštěním kaskády transkripčních dějů, která vrcholí expresí aktivovaného

**PPAR $\gamma$**  a CCAAT/enhancer binding proteinu-a (C/EBP-a)

# Adipogeneze II.

- 4 fáze, které jsou charakterizovány různým buněčným složením a stavem diferenciací
  
- 1. Zastavení proliferace
  - **příprava preadipocytu** v přeměnu na adipocyt
- 2. Klonální expanze
  - indukovaná hormonálními signály a reprezentovaná **několika mitotickými děleními** určenými k synchronizaci buněčného cyklu
- 3. Časná diferenciací
  - buněčné dělení zastaveno, charakteristické adipocytární geny se začínají projevovat, **začíná akumulace lipidů**
- 4. Terminální diferenciací
  - **indukce transkripce genů typických pro zralé adipocyty**



**Figure 6** Differentiation of preadipocytes into adipocytes. (A) Scheme of the transition process from preadipocyte to mature adipocyte including the different stages. (B) Sequential model of transcriptional control during adipogenesis.

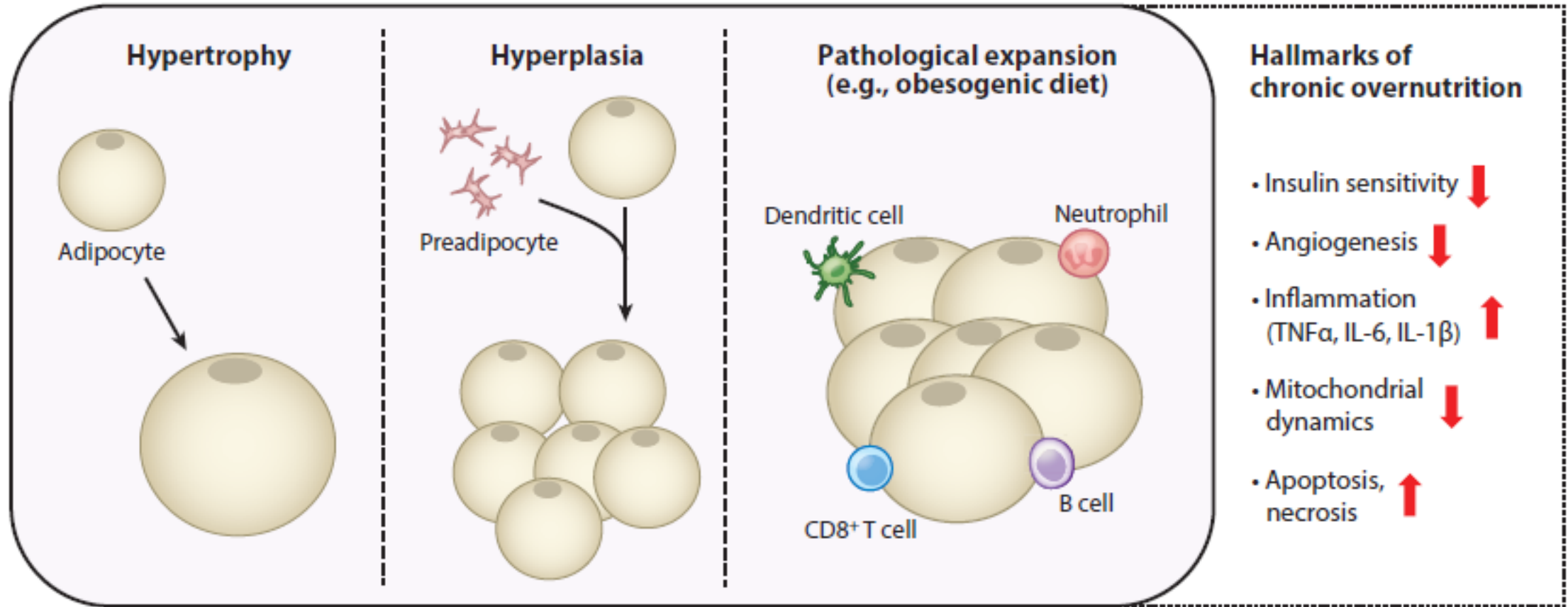


# Vývojové načasování adipogeneze

- u lidí je vývoj tukové tkáně zahájen během druhého trimestru
- liší se dle jednotlivých druhů a dle anatomického umístění
- v průběhu třetího trimestru lze identifikovat jednotlivá budoucí tuková depa, vyvíjí se však odlišnou rychlostí (funkční rozdíly)
- BAT se vyvíjí dříve než WAT a lze jej snadno detekovat při narození u většiny savců
- subkutánní tuková tkáň se obvykle vyvíjí dříve než abdominální tuková tkáň
- ve stadiích růstu se adipozita zvyšuje hlavně prostřednictvím hyperplazie
- schopnost diferenciacce preadipocytů v dospělosti postupně klesá
- je však zachovaná schopnost obnovy adipocytů
- další zvyšování adipozity na základě hypertrofie?

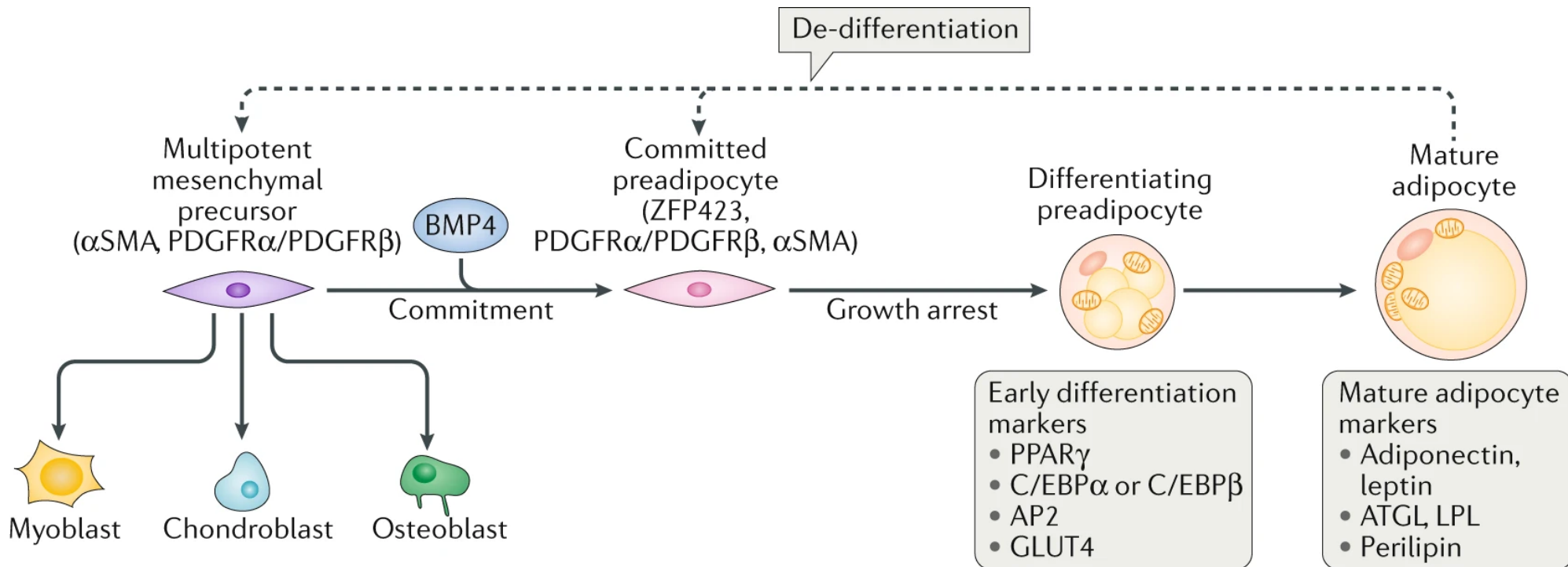
# Počet adipocytů

- objem tukové tkáně u dospělých je dán zvýšením **velikosti** adipocytů (hypertrofie) a zvýšením **počtu** adipocytů (hyperplazie)
  - objem reflektuje rovnováhu v lipidovém metabolismu
  - počet reflektuje rovnováhu mezi proliferací preadipocytů, diferenciací a apoptózou → liší se v závislosti na lokalizaci tkáně
- Aktuální teorie:
  - Fetální adipogeneze a adipogeneze v dospělosti se zřejmě účastní odlišné populace prekurzorových buněk s odlišnými regulačními mechanismy (perivaskulární preadipocyty)
  - Pravděpodobně souvisí s často udávanou informací o fixaci počtu adipocytů v dětství a spíše konstantním počtem v dospělosti (ne zcela jednoznačné)
  - Význam fetálního vývoje a raného dětství - nedostatečný i nadbytečný příjem energie vede k vyššímu riziku obezity a metabolických komplikací v dospělosti
  - Adipogeneze v dospělosti zachována minimálně v podobě celoživotní obnovy adipocytů - poločas náhrady adipocytů u člověka je přibližně 6-12 měsíců
  - V rámci stárnutí se však adipogeneze významně zpomaluje



# Počet adipocytů

- I přes rozdíly v adipogenezi v dospělosti a velký význam raného vývoje je důležité nevnímat tukovou tkáň v dospělosti jako zcela inertní
- Adipogeneze je do značné míry i vyvolatelná - **thiazolidindiony** (TZD)
  - à Mechanismus účinku spočívá v aktivaci **PPAR** receptorů (PPAR agonista)
  - à Podpora adipogeneze a maturace adipocytů - sekvestrace mastných kyselin z krevního řečiště a snižování inzulínové rezistence (zvýšení energetického využití glukózy)
  - à Vedlejší účinky spojené s aktivací adipogeneze – potenciální zvýšení hmotnosti, redistribuce tuku a demineralizace kostí (pluripotentní prekurzorové buňky ve prospěch preadipocytů)
- Dospělé adipocyty jsou navíc schopné zpětné dediferenciace na preadipocyty či až prekurzorové buňky v souvislosti s hojením ran či indukci laktace
- Při úspěšném snižování hmotnosti u obézních jedinců však neproběhla měřitelná dediferenciace



# Bílá tuková tkáň (WAT)

- pouze **třetina WAT tvořena adipocyty**, zbytek tvoří **makrofágy** (a jiné leukocyty), stromální buňky (fibroblasty a pericyty), preadipocyty,...
- rozdíly v přítomných buňkách závisí na anatomické lokalizaci WAT
- zvýšená velikost adipocytů, přítomnost většího množství a specifických druhů lymfocytů, infiltrace makrofágy a další změny úzce souvisí s rozvojem metabolického syndromu
- hlavní **zásobárna energie**, izolace a mechanická ochrana orgánů, endokrinní funkce
- menší inervace a vaskularizace než BAT

# Druhy WAT I.

## subkutánní (SWAT)

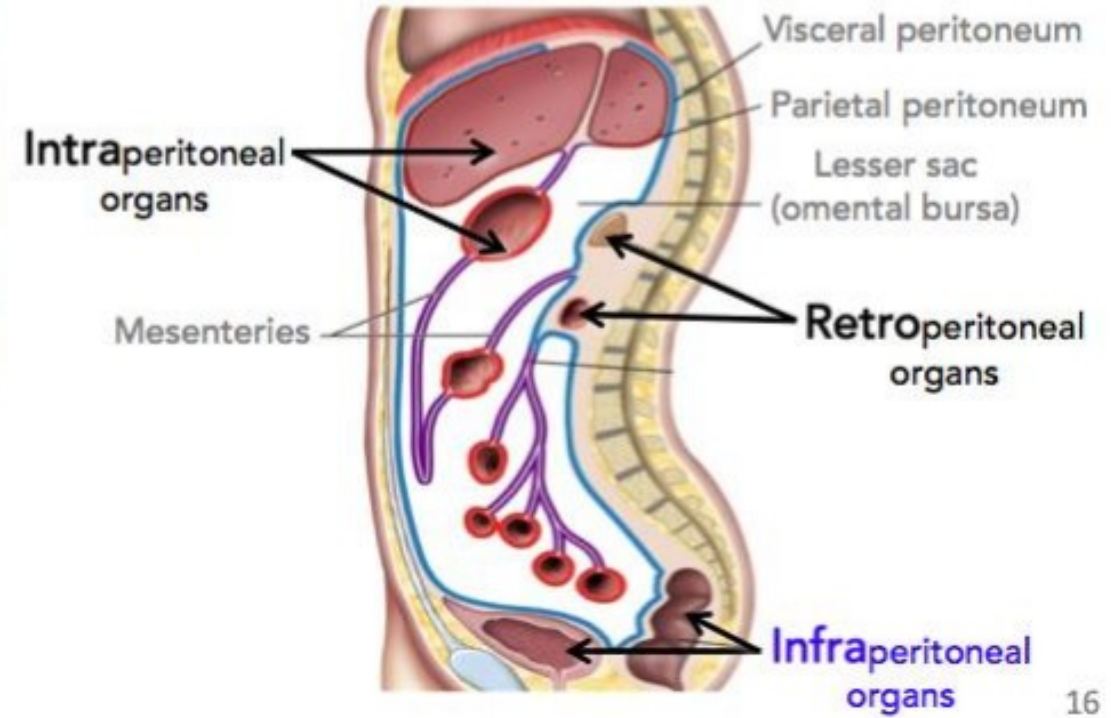
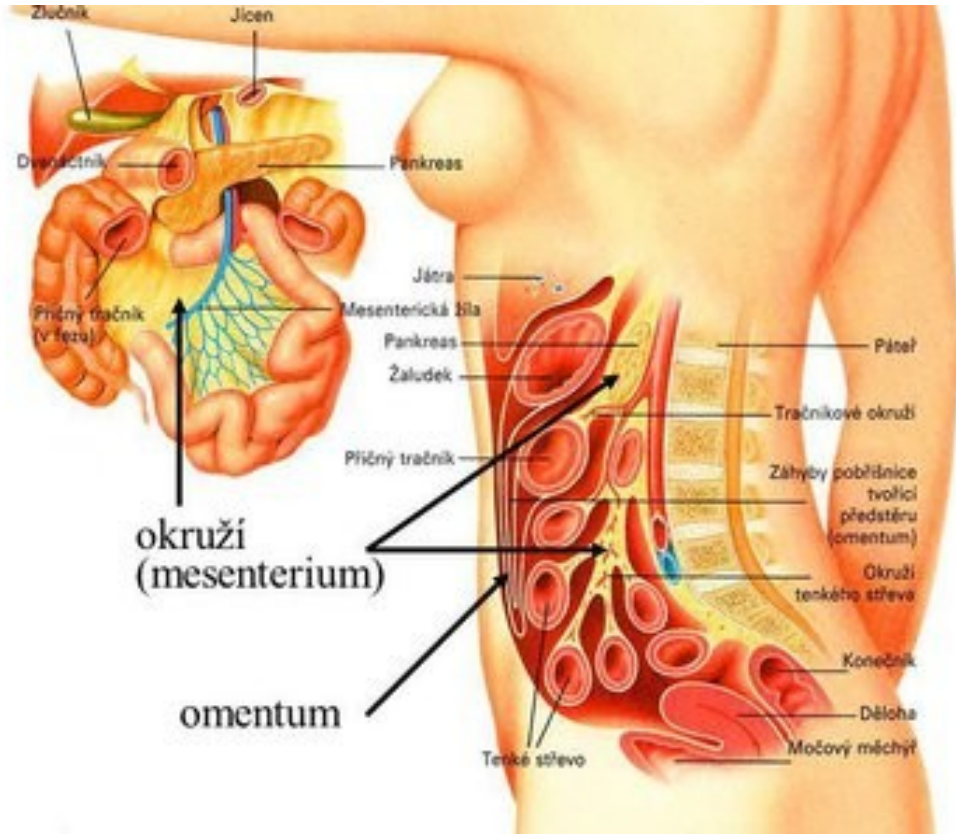
- podkožní tuk
- za normálních okolností cca 80 % z celkového množství
- zodpovědný za odlišné tělesné složení mužů a žen
- ochranný charakter
- přispívá k regulaci teploty a k tepelné izolaci → na indukci se zřejmě podílí expozice chladu
- nižší obrát lipidů a vylučování volných mastných kyselin
- nižší míra hyperplazie v porovnání s VWAT
- vyšší produkce adiponektinu
- hýždě, stehna, břicho, dlaně, chodidla

# Druhy WAT II.

## □ viscerální (VWAT)

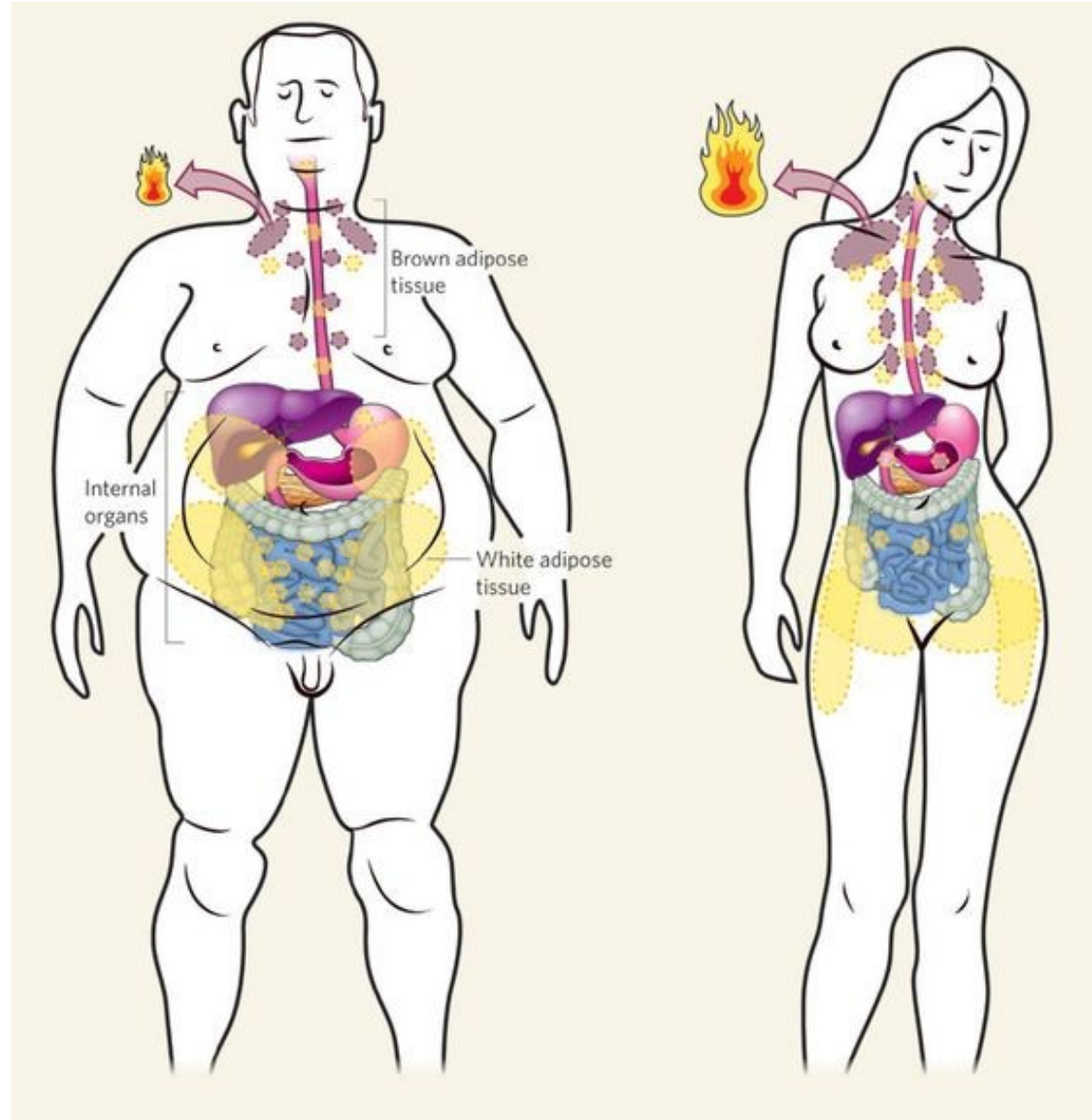
- distribuován v tělní dutině kolem orgánů
- za normálních okolností do 20 %
- vyplňuje prostor mezi orgány a udržuje je v odpovídající poloze
- největší ložiska se nacházejí kolem **omenta**, mesenteria, retroperitoneální oblast,
- perikardiální, perivaskulární nebo periarteriální, periartikulární, retroorbitální, intramuskulární, atd.
- nadbytečný VWAT je spojen s insulinovou rezistencí a metabolickými onemocněními a patologickými stavy spojenými s obezitou
- vyšší obrát adipocytů, míra lipolýzy a uvolňování FFA
- vyšší míra uvolňování některých adipokinů





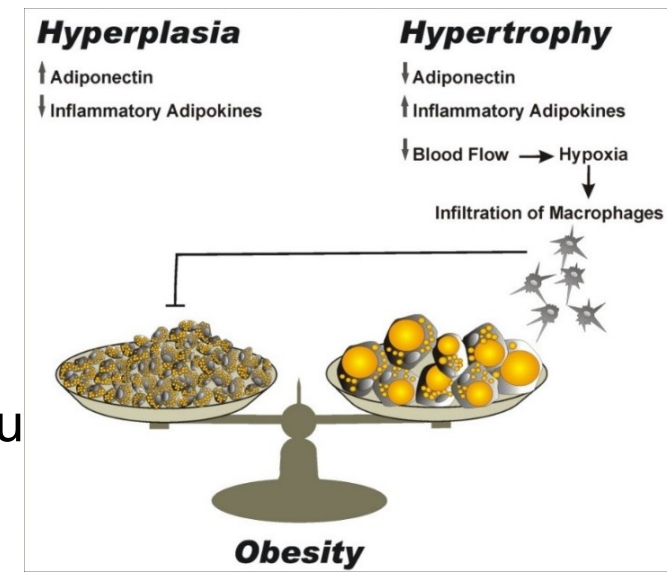
# Distribuce WAT

- rozložení WAT se mění s věkem
- genetické faktory
- zvyšování intraabdominálního tuku a snižování podkožního tuku (i u osob se stabilní hmotností a BMI)
- **ženy**: vyšší tělesná akumulace v oblasti hýždí a stehen (gynoidní typ)
  - gluteální adipocyty jsou větší u žen než u mužů
- **muži** mají vyšší tělesnou akumulaci v horní části těla (androidní typ)
  - vyšší riziko metabolických komplikací
  - viscerální adipocyty (mesenterální a omentální) jsou větší u mužů
- množství viscerálního tuku má prokazatelnou spojitost s inzulinovou rezistencí
  - pokud se snížilo množství viscerálního tuku (nikoliv podkožního), tak se IR zlepšila
  - nicméně to neznamená, že subkutánní tuková tkáň nepřispívá k metabolickým abnormalitám, když dochází k nárůstu tělesné hmotnosti



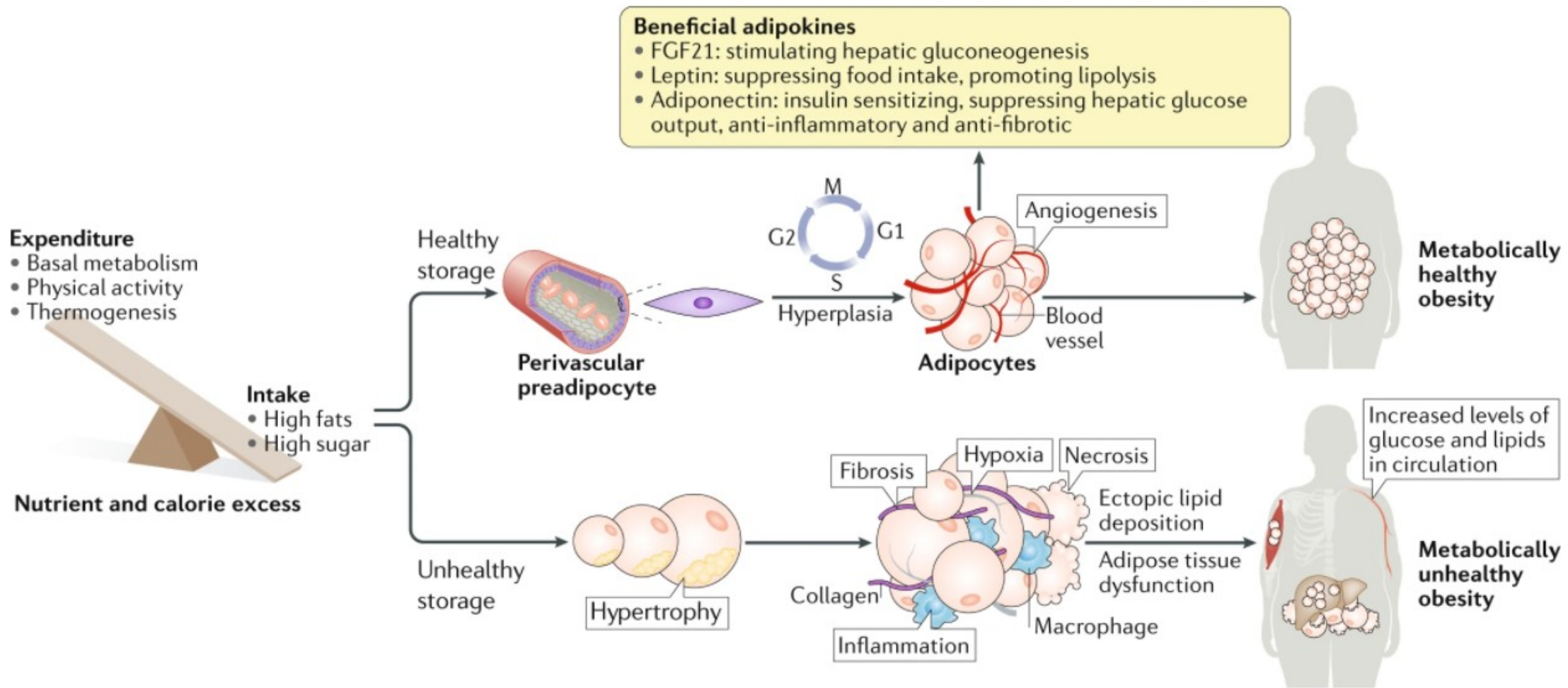
# Tuková tkáň při obezitě I.

- Obecná definice obezity vychází z "nadměrného ukládání tělesného tuku" - význam spočívá spíše v metabolických změnách
- Hyperplázie (zmnožení adipocytů) i hypertrofie (akumulace lipidů a nárůst velikosti adipocytů) jsou v obou případech zcela fyziologické metody akumulace tuku, jejichž podíl na akumulaci se liší v závislosti na jedinci a anatomické lokalizaci tukové tkáně
- Při nadměrné akumulaci tuku však hypertrofie vede k dosažení terminální velikosti adipocytu a selhání jeho funkce
- Na metabolických abnormalitách při obezitě se tak zřejmě podílí:
  - narušena rovnováha v řízení metabolismu lipidů (lipolýza, lipogeneze)
  - narušení transkripční regulace klíčových faktorů řídících adipogenezi
  - nedostatečná citlivost na vnější signály, selhání procesu přenosu signálu



# Tuková tkáň při obezitě II.

- Nárůst tukové tkáně a hromadění v organismu není prosté zmnožení buněk
- Pro dobrou funkci je potřeba bohaté cévní zásobení (neoangiogeneze) → prorůstání cév pro zásobování buněk
- Nadměrná hypertrofie vede k nedostatečné perfuzi tukové tkáně kyslíkem a selhání angiogeneze
- Tuková tkáň při pokročilé obezitě je hypoxická, infiltrovaná buňkami imunitního systému (monocyty, makrofágy, neutrofilny, ... - až 40 % buněčné frakce tukové tkáně při pokročilé obezitě)
- Chemoatraktivní působky buněk imunitního systému podporují další infiltraci – pozitivní zpětná vazba
- Prohlubující se zánět dále prohlubuje dysfunkci tukové tkáně, včetně změn v genové expresi



# Makrofágy

- intenzivní výzkum – ovlivnění metabolických a endokrinních funkcí
- klasicky aktivované makrofágy M1 – prozánětlivé a imunitní funkce
- alternativně aktivované M2 – protizánětlivá odpověď
- předpoklad trofického vlivu na vývoj tukové tkáně → makrofágy jsou hlavním zdrojem faktorů ovlivňujících angiogenezi a mohou nepřímo zprostředkovat expanzi tukové tkáně
- **Makrofágy při obezitě:**
  - zánětlivé makrofágy M1 se hromadí v tukové tkáni během obezity a tím podporují insulinovou rezistenci (podle novějších výzkumů specifická skupina „metabolicky aktivních M1“ se specifickým prozánětlivým profilem)
  - alternativní aktivací M2 se zachovává citlivost na insulin prostřednictvím mechanismu závislého na PPAR

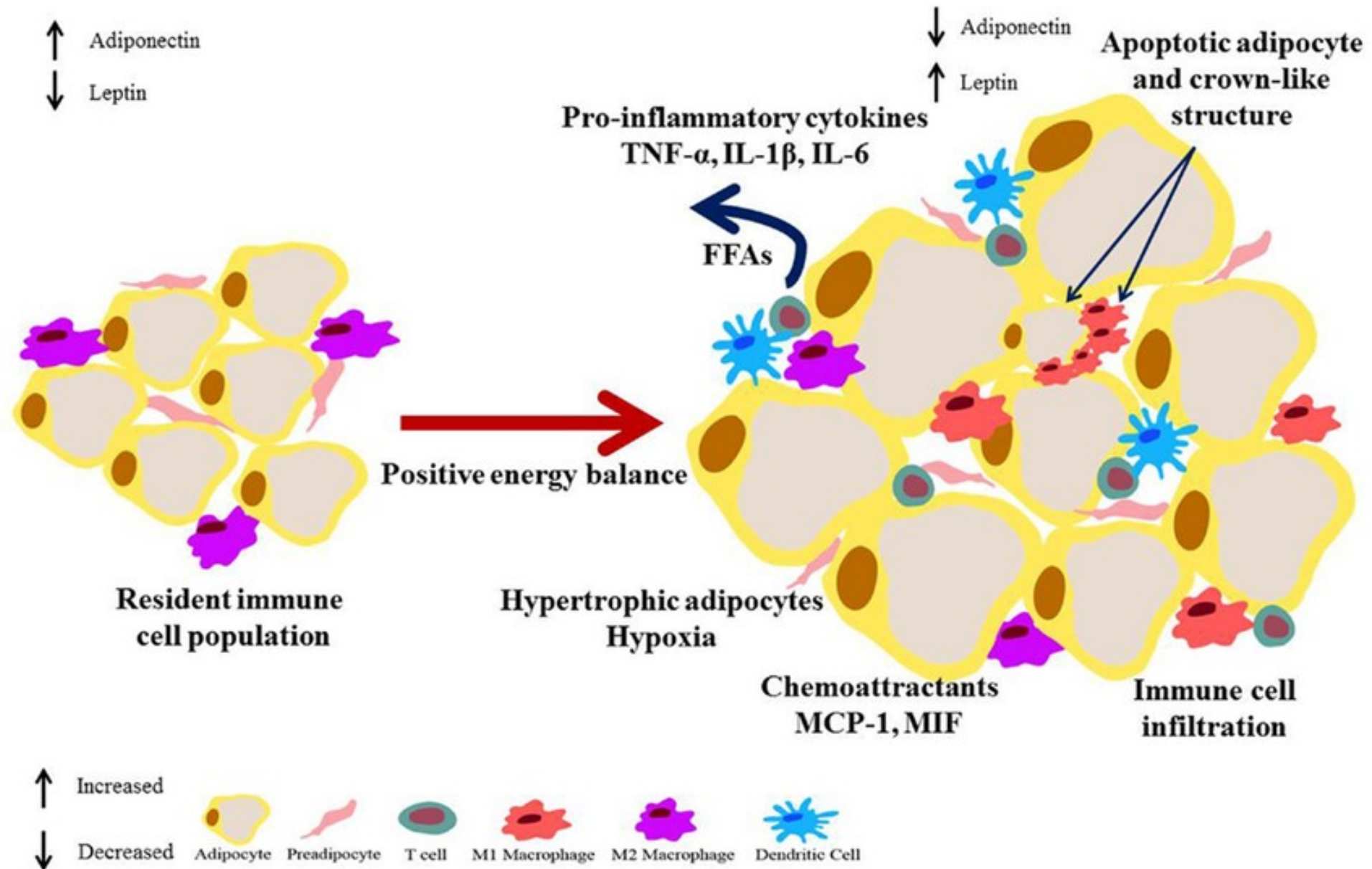
# Makrofágy při obezitě

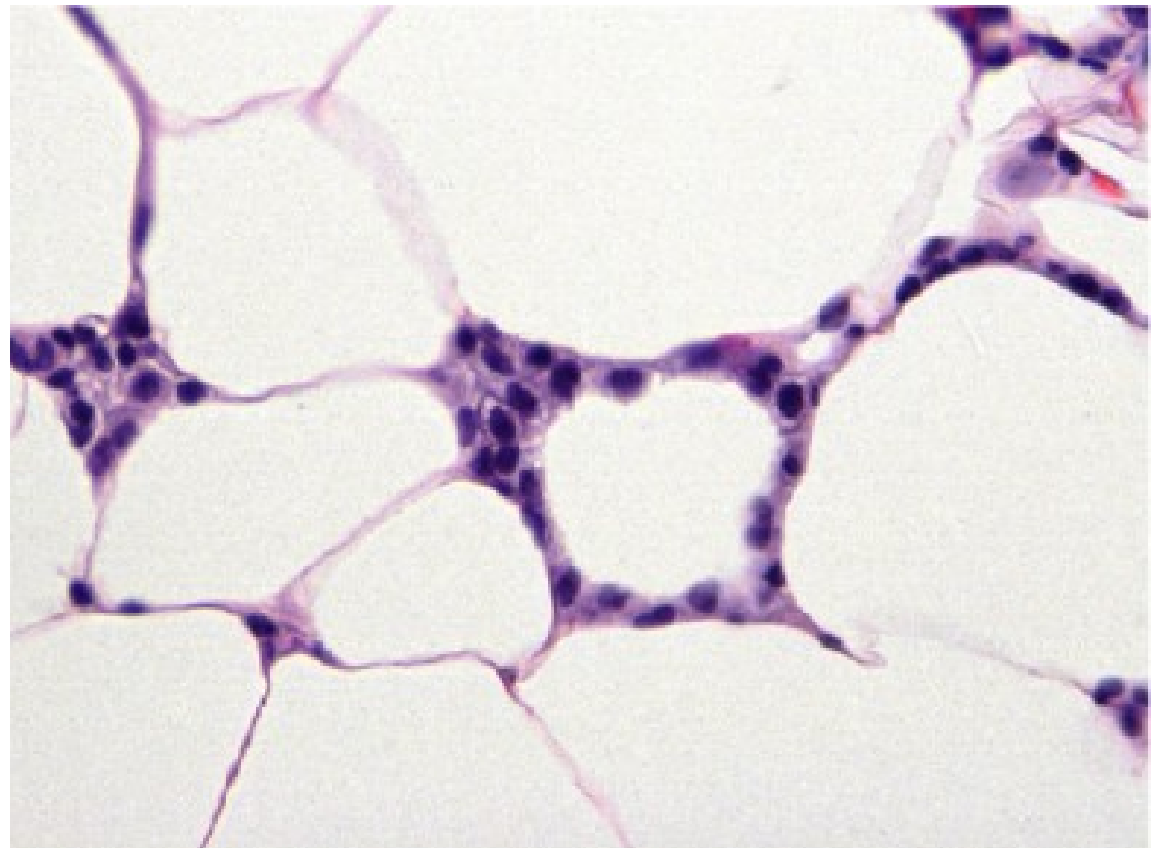
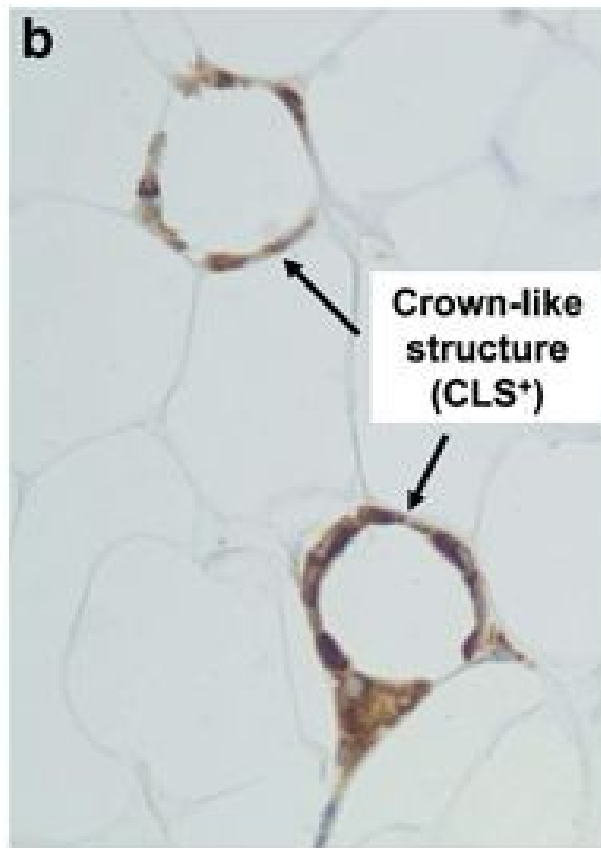
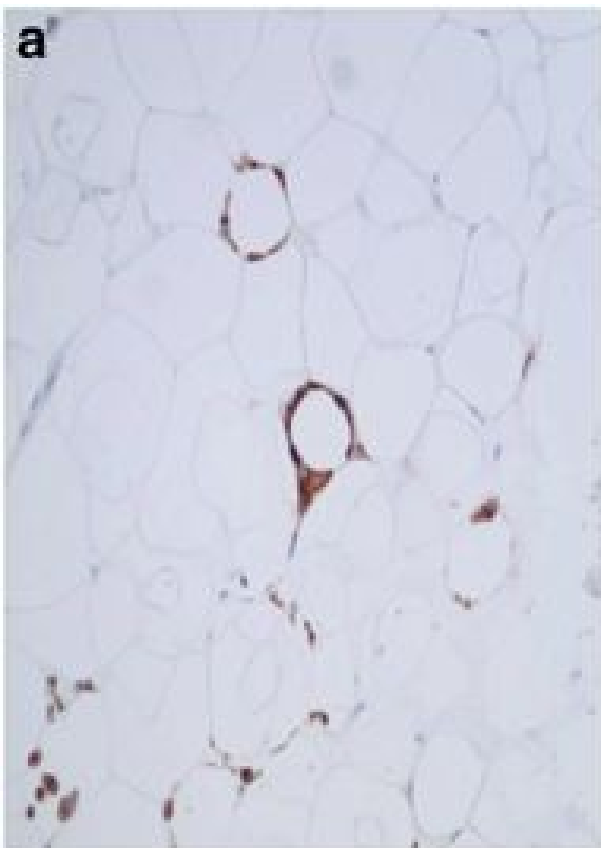
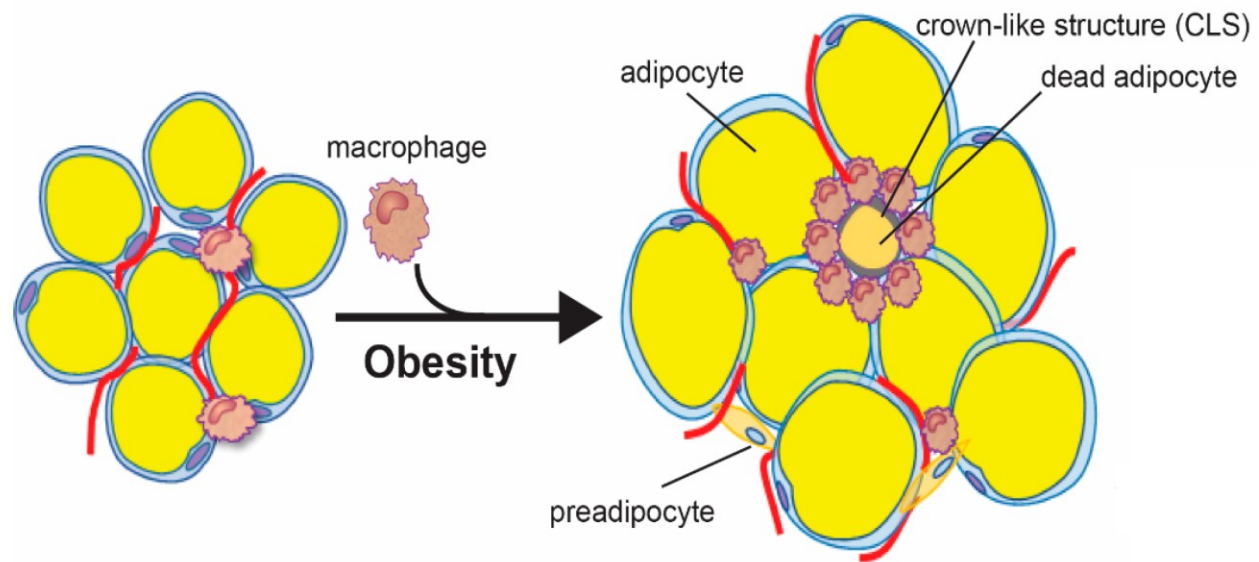
- hypertrofie tukových buněk vede k postupné fibrotizaci, hypoxii, zánětu a apoptóze adipocytů kritické velikosti, ale i nekrotickým změnám
- odumřelé adipocyty jsou obklopeny a postupně je odstraňovány makrofágy
- struktury odstraňování adipocytů se často nazývají „korunkovité struktury“ (**crown-like structures**)
- tvorba těchto CLS vyvolává lokální zánětlivou odpověď → zhoršuje fungování blízkých adipocytů, infiltrace dalších buněk imunitního systému
  
- **záněť** narušuje rovnováhu mezi skladováním a mobilizací MK a **přispívá k produkci lipidových mediátorů, které narušují signalizaci inzulínu** (cytokiny)
- **fibróza** tukových buněk podporuje zánětlivé reakce a **zvyšuje rezistenci na insulin** v tukové tkáni



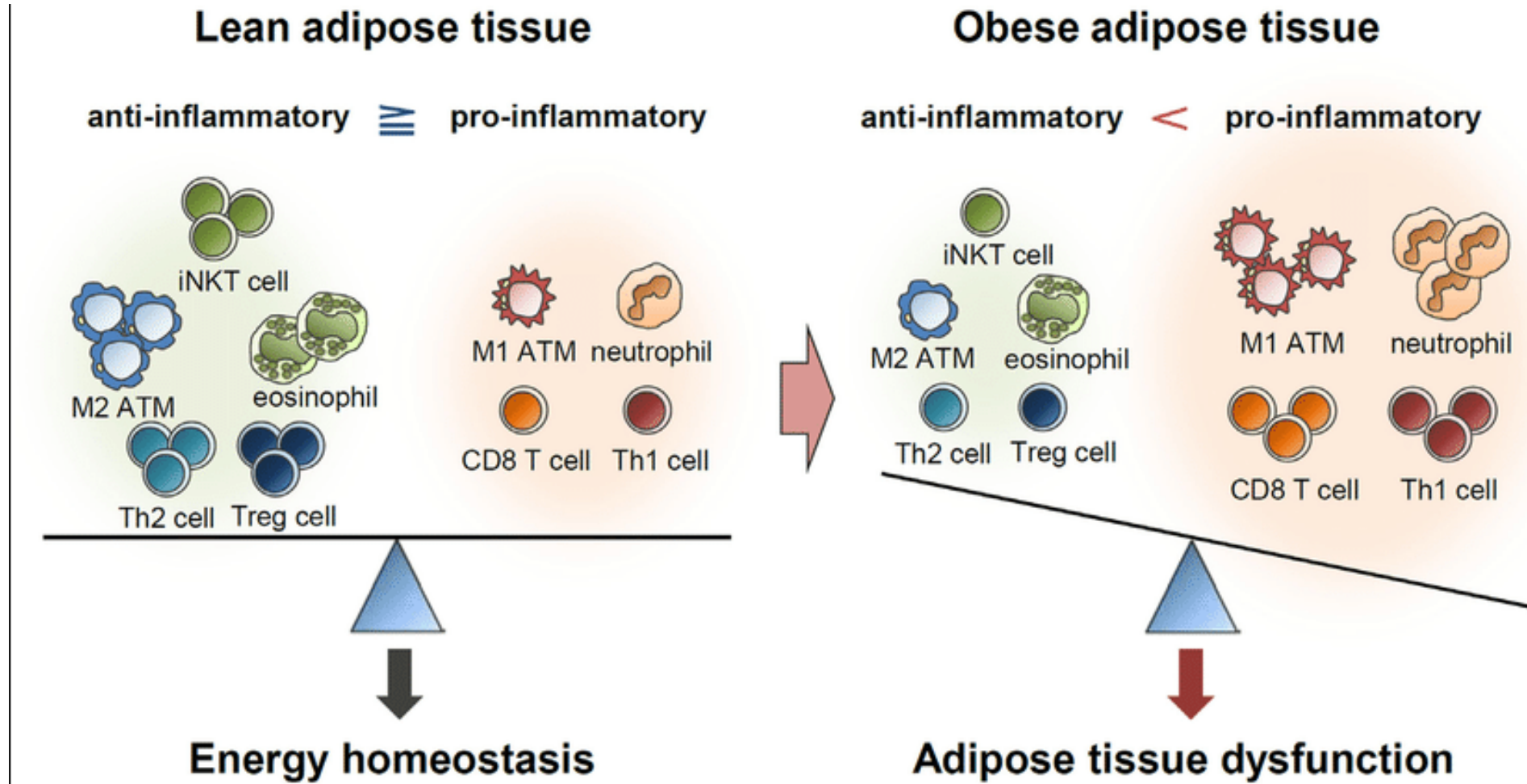
# Lean adipose tissue

# Obese adipose tissue





# Imunitní odpověď tukové tkáně



# Tuková tkáň při obezitě III.

- Zároveň je však třeba rozlišovat chronický a akutní zánět i z hlediska obezity
- Akutní zánět v tukové tkáni je fyziologický proces, přechodně podporující adipogenezi, angiogenezi, hnědnutí (browning) a remodelaci tukové tkáně
- Vyšší míra hyperplazie ve VWAT, tendence k infiltraci buňkami imunitního systému výrazně **předcházející** terminální hypertrofii a nekrotické změny a vyšší zastoupení fibroblastů (produkce ECM) podporuje teorii, že VWAT za fyziologického stavu představuje pohotovější zásobu energie než SWAT (která má spíše podstatnou termoizolační funkci) a plní určitou **pufrační funkci** z pohledu ukládání tuku
- Chronicky zvýšený přívod energie spojen se selháním této pufrační kapacity, patologickou přestavbou ECM a chronickým zánětem
- Distribuce tuku ve prospěch VWAT tak není z definice „špatná“ nebo patologická – negativní důsledky souvisí se selháním jeho fyziologické funkce, na kterém se podílí řada faktorů včetně správné funkce SWAT

# Tuková tkáň při obezitě IV.

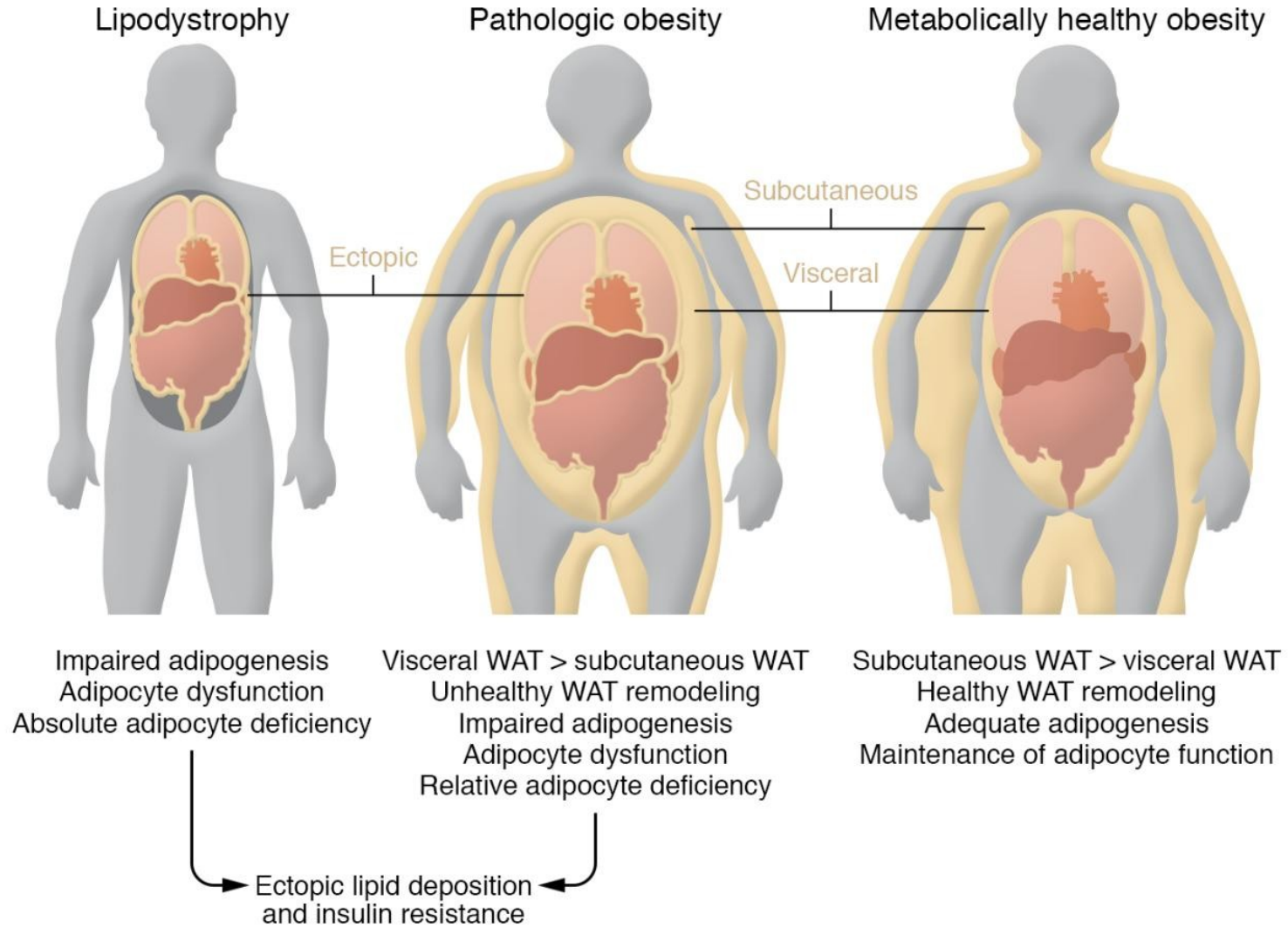
- V různých studiích lze najít odlišné výsledky z pohledu podílu hypertrofie a hyperplazie na zmnožení WAT při obezitě → v závislosti na modelu a věku jedince obecně převažuje hypertrofie X obézní jedinci mají poměrně více adipocytů než štíhlí jedinci → hyperplazie musí hrát roli v expanzi WAT během obezity
- **Experimenty na myších:**
  - vysokotučná strava → výrazný nárůst tvorby nových adipocytů v perigonadálním VWAT, ale ne ve SWAT
  - viscerální depot expanduje hyperplasií, zatímco subkutánní depot ne
  - (spojeno s výsledky in vivo, které prokázaly zvýšení proliferace viscerálních prekurzorových buněk adipocytů)
- **Protichůdné studie:** při vysokotučném krmení přispívá hyperplázie k expanzi SWAT více než k expanzi VWAT
  
- faktory ovlivňující expanzi WAT: **věk**, kmen a **pohlaví** myší, metody používané k hodnocení adipogeneze, atd..
- u samců myší je adipogeneze zvýšena u VWAT (při vysokotučné potravě), ale nikoli u SWAT
- u samic myší je adipogeneze zvýšena v depotech SWAT a VWAT (při vysokotučné potravě)
- à důsledek vlivu pohlavních hormonů na adipogenezi – muži mají častěji „androidní obezitu“, ženy „gynoidní“ – spíše subkutánní tuk - po menopauze dochází ke změně distribuce ve prospěch viscerálního tuku

# Tuková tkáň při obezitě IV.

- Odlišná schopnost SWAT expandovat **hyperplázií** má velmi pravděpodobně značný vliv na **metabolické komplikace** obezity („nezdravá“ androidní obezita)
- Minimální schopnost hyperplázie SWAT na myších modelech je pravděpodobně dána využíváním linií selektovaných pro sledování metabolických komplikací a IR
- Za normálních okolností lze předpokládat **hyperplastické** zmnožení SWAT jako **metabolicky protektivní** adaptaci na zvýšený příjem energie - stejný princip jako TZD, jejichž užívání vede ke zmnožení SWAT u diabetiků, avšak současně snížení rizika metabolických komplikací
- Na metabolickém riziku vycházejícím z obezity se tak zřejmě podílí řada faktorů souvisejících s adipogenezí, zejména ve SWAT - pohlaví, genetika, buněčná signalizace,.. (+ prostředí?)
- „**Metabolicky zdravá obezita**“ (MHO) by pak souvisela s relativně vyšší schopnosti zejména SWAT expandovat hyperplázií (**přechodný stav**, značně závislý na pohlaví a věku)

# Inzulinová rezistence I.

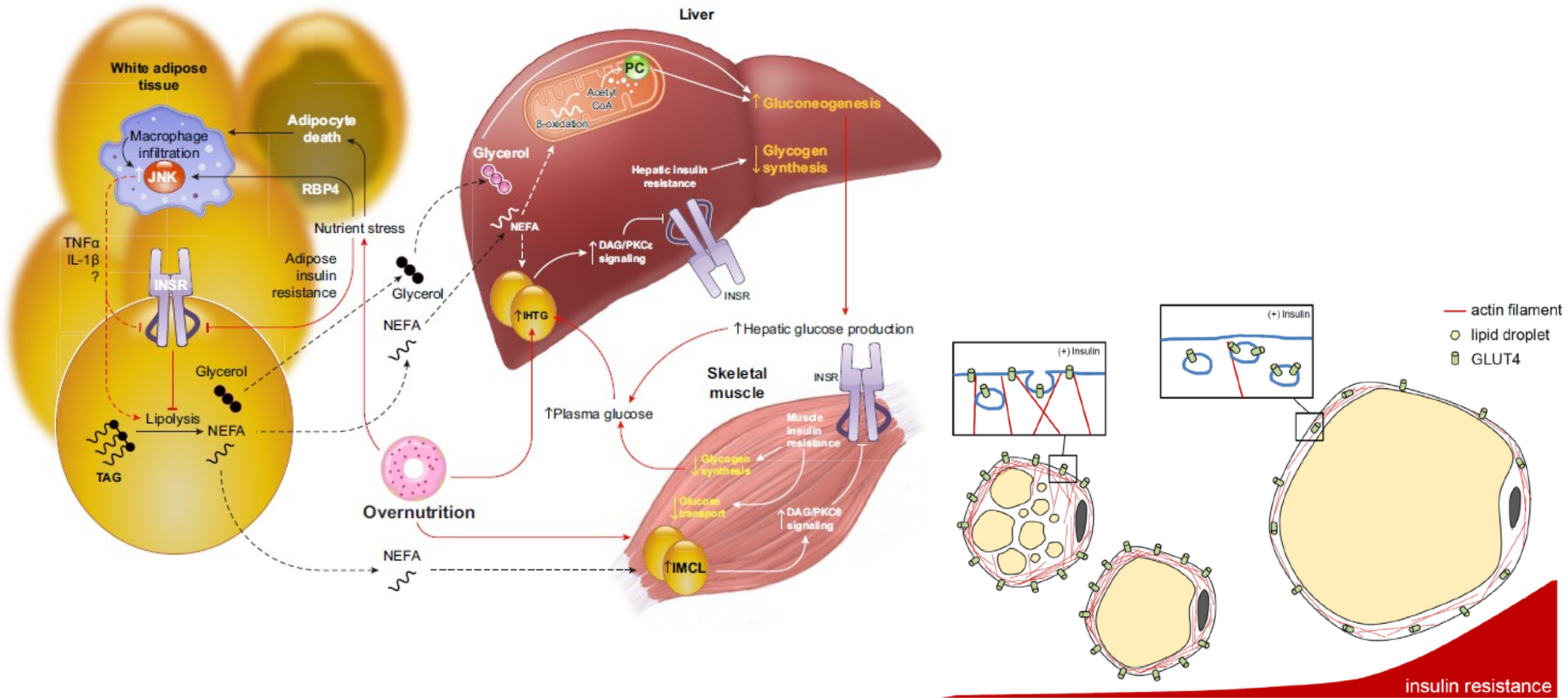
- Tento závěr podporuje také pozorování metabolických komplikací u pacientů s lipodystrofií (vrozená částečná nebo úplná ztráta adipogeneze)
- Neschopnost ukládat lipidy a jejich ektopická akumulace a **lipotoxicita** v periferních tkáních vede ke klinickému obrazu inzulinové rezistence obdobnému k DM 2. typu
- Některé studie tak nahlíží na obezitu jako „**relativní lipodystrofii**“ - neschopnost adipogeneze v SWAT v době nadměrného příjmu energie vedoucí k neschopnosti využít energetické substráty a **patologické remodelaci** tukové tkáně a **metabolickým komplikacím**





# Inzulinová rezistence II.

- Lokální zánět a funkční změny hypertrofických adipocytů vedou ke vzniku IR v tukové tkáni
- Neschopnost ukládat další MK a glukózu a poruchy metabolismu tuků v adipocytu (zvýšené uvolňování FFA) – dyslipidémie a ektopická akumulace tuků až **lipotoxicita** v dalších tkáních (játra, sval, slinivka, srdce – vznik IR v těchto tkáních, funkční změny, apoptóza) – projeví se jako klinický obraz metabolického syndromu (viz další přednášky)
- Existuje řada teorií o lipotoxicitou vyvolané IR (volné mastné kyseliny – FFA, diacylglyceroly, ceramidy) základní myšlenkou je však vždy absolutní či relativní **nadbytek** a „spillover“ **energetických substrátů**
- Další podíl na vzniku IR také **chronický zánět**, buněčný stres, adipokiny,...
- Rozdíly v **adipogenezi**, včetně přirozeného útlumu v souvislosti s věkem, vysvětlují rozdílnou míru IR a metabolických komplikací nezávisle na BMI (MHO)



### Small adipocyte

- small cell size
- multilocular lipid droplets
- organized cortical actin
- intact GLUT4 translocation

### Hypertrophic adipocyte

- large cell size
- unilocular-like lipid droplet
- disorganized cortical actin
- impaired GLUT4 translocation

# Produkce látek ve WAT

- kvantitativně nejdůležitější – **mastné kyseliny**
- **další molekuly lipidů** včetně prostanoidů, cholesterolu, retinolu a steroidních hormonů (pohlavní hormony a glukokortikoidy)
  
- výskyt různých látek ve WAT od neaktivních až po aktivní formy
- mohou mít významné autokrinní a parakrinní funkce
  
- **adipokiny**
  - sekretované adipocyty, ale i jinými buňkami např. infiltrovanými makrofágy

# Adipokiny

➤ látky bílkovinné povahy různých chemických struktur (více jak 50 látek)

## □ různé fyziologické role:

□ imunitní systém (včetně klasických cytokinů jako jsou TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, IL-13 a MCP-1)

➤ **podporuje vztah mezi chronickým zánětem a obezitou** (zvýšení prozánětlivých adipokinů)

□ regulace **příjmu energie**: leptin

□ regulace **krevního tlaku**: angiotensinogen

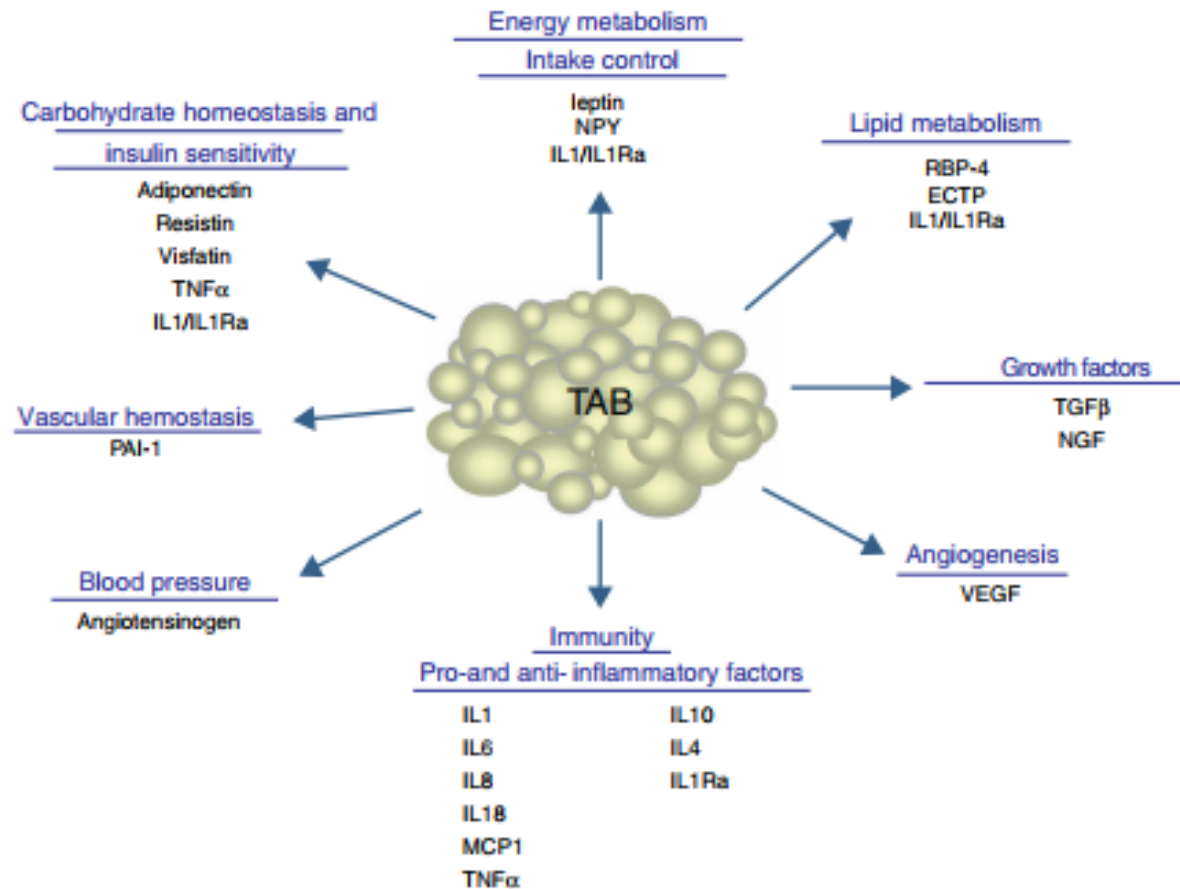
□ regulace **metabolismu lipidů**: retinol binding protein (RBP-4), cholesterol ester transfer protein (CETP)

□ regulace **metabolismu sacharidů (IR)**: adiponektin, resistin, visfatin, omentin, chemerin,...

□ **angiogeneze**: vaskulárně endoteliální růstový faktor (VEGF)

□ Regulace **adipogeneze a plasticity tukové tkáně**: BMP-4/-7 a Gremlin-1

□ mnohé jsou syntetizovány i v BAT (avšak obecně odlišný sekreční profil oproti WAT)



**Figure 1** Physiological and metabolic processes regulated by WAT by adipokine secretion. CETP: cholesterol ester transfer protein; IL1: interleukin 1; IL1Ra: interleukin receptor antagonist-1; IL4: interleukin 4; IL6: interleukin 6; IL8: interleukin 8; IL10: interleucin-10; IL18: interleukin-18; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; NGF: nerve growth factor; NPY: neuropeptide Y; RBP-4: retinol binding protein-4; TGF $\beta$ : transforming growth factor  $\beta$ ; TNF $\alpha$ : tumor necrosis factor alpha; VEGF: vascular endothelial growth factor.

# Funkce WAT

= aktivní endokrinní orgán → znaky vychází z produkovaných působků:

- vliv adipokinů na metabolismus, citlivost na inzulín, vaskulární homeostázu, angiogenezi, zánět a imunitní buňky
- akumulace VWAT je doprovázena hypertrofií adipocytů a nadprodukcí prozánětlivých a proaterogenních molekul (resistin, visfatin, vaspín, TNF, ILE-6, atd.)
- adipokiny tedy představují **skupinu informačních biomarkerů pro diagnostiku metabolických poruch** a předpovědi výsledků širokého spektra onemocnění
  - intenzivní výzkum
  - kromě diagnostického využití i značný farmakologický potenciál

**Table 1** Adipokines secreted by white adipose tissue and physiological function.

| Adipokine   | Function  |
|---|---|
| Leptin  | Intake control, fat deposition, inflammation  |
| Neuropeptide Y (NPY)  | Preadipocyte proliferation  |
| Adiponectin   | Insulin sensitivity, inflammation   |
| Resistin  | Insulin sensitivity, inflammation   |
| Visfatin  | Insulin sensitivity, inflammation   |
| Omentin   | Insulin sensitivity   |
| Vaspin  | Insulin sensitivity   |
| Apelin  | Vascular homeostasis (vasodilation), insulin sensitivity?   |
| Adipsin   | Inflammation  |
| Cholesterol ester transfer protein (CETP)                                 | Lipid metabolism  |
| Lipoprotein lipase (LPL)  | Lipid metabolism  |
| Hormone-sensitive lipase (HSL)  | Lipid metabolism  |
| Apolipoprotein E (ApoE)   | Lipid metabolism  |
| Retinol binding protein-4 (RBP-4)   | Lipid metabolism  |
| Angiotensinogen   | Vascular homeostasis  |
| Angiotensin II  | Vascular homeostasis  |
| Angiotensin-converting enzyme (ACE)                                       | Vascular homeostasis  |
| Plasminogen activator inhibitor (PAI-1)                                   | Vascular homeostasis  |
| Interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18) | Inflammation; IL-1 $\beta$ is also involved in energy metabolism, insulin sensitivity, and intake control |
| C-reactive protein (CRP)  | Inflammation  |
| Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )                              | Inflammation, insulin sensitivity   |
| Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)                                | Macrophage incorporation into tissue  |
| Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)                                | Macrophage activation   |
| Vascular endothelial growth factor (VEGF)                                 | Angiogenesis  |
| Transforming growth factor beta (TGF $\beta$ )                            | Cell migration and adhesion, cell growth and differentiation  |
| Insulin-like growth factor type I (IGF-I)                                 | Lipid metabolism, insulin sensitivity   |
| Nerve growth factor (NGF)   | Tissue growth and differentiation   |
| Fibroblast growth factor (FGF)  | Proliferation and differentiation, angiogenesis   |
| Prostaglandin E2  | Vascular homeostasis, inflammation  |
| Prostaglandin I2  | Vascular homeostasis, inflammation  |

# Leptin I.

- První objevený adipokin (1994), jehož popsání nastartovalo výzkum adipokinů a významně posunulo chápání obezity a tukové tkáně (ob linie myších modelů)
- Produkt bílé tukové tkáně, který dobře koreluje s celkovou adipozitou
- Fyziologická funkce pravděpodobně protektivní proti nadměrnému příjmu energie v období nadbytku a souvisejícím metabolickým komplikacím
  - Homeostatická regulace příjmu potravy – vyšší hladiny leptinu = pocit sytosti
  - Senzitizace periferních tkání vůči inzulínu (glc do svalů), termogenní aktivita tukové tkáně
  - Účast na regulaci imunitního systému (imunoprese při hladovění?)
- Dodání rekombinantního leptinu u obézních však bez efektu – dlouhodobé vyšší hladiny zřejmě souvisejí s **leptinovou rezistencí** (přesný mechanismus není jednoznačně popsán)
- Aktuálně spíše významný marker adipozity a rizika metabolických komplikací
  - Pravděpodobně přispívá k rozvoji hypertenze asociované s obezitou
  - Hraje roli v aktivaci imunitní odpovědi: stimulace proliferace T-lymfocytů, IL-6 a dalších prozánětlivých látek





# Leptin II.

## □ U pacientů s DM II

- pozitivní korelace s TAG, lipoproteinem (a) [Lp (a)], Apo-A1, glukózou, systolickým krevním tlakem a diastolickým krevním tlakem
- negativní korelace s hladinami HDL
- IR nepřímo přispívá k hyperleptinemii: hyperinzulinémie – vede pravděpodobně ke zvýšení exprese ob genu a vyšším hladinám leptinu
- vztah inzulinu a leptinu – může odrážet velikost zásob v tukové tkáni

# Adiponektin I.

- Syntetizován výhradně v adipocytech a jeho syntéza je narušena při dysfunkci adipocytů
- Hladiny v plazmě stabilně negativně korelují s obezitou, akumulací viscerálního tuku, dyslipidemií atd. → nižší hladiny markerem MS
- antiaterogenní, antiapoptoické, antidiabetické a protizánětlivé vlastnosti
- Studie diskutují i hypoadiponektinemii v patogenezi DM2 a hypertenze
- Vysoké hladiny adiponektinu byly spojeny se sníženým rizikem ICHS i IM

Protizánětlivé působení pomocí tří receptorů (AdipoR1, AdipoR2 a T-kadherin):

- aktivace AdipoR1 a R2
  - zvýšená oxidace MK v játrech a svalech
  - zvýšenou produkci laktátu ve svalech
  - snížená glukoneogeneze v játrech a zvýšená absorpce glukózy v buňkách
  - inhibici zánětu a oxidačního stresu

# Adiponektin II.

- Aterogeneze
- adiponektin inhibuje expresi adhezních molekul v endotelových buňkách a inhibuje proliferaci buněk hladkého svalstva → Inhibuje přeměnu monocytů na makrofágy a tvorbu pěnových buněk a sekreci TNF- $\alpha$
- zvyšuje sekreci endoteliálního NO
- zvýšené hladiny adiponektinu souvisí se zlepšením diferenciací preadipocytů na adipocyty (u obézních jedinců je proces obvykle narušen)
- zvýšení adiponektinu podporuje redukce tělesné hmotnosti, popřípadě thiazolidindiony podporují zvýšenou sekreci adiponektinu aktivací PPAR- $\gamma$  v adipocytech

# Poměr leptin vs. adiponektin

- protichůdné účinky na subklinický zánět
- leptin – prozánětlivý vs. adiponektin – protizánětlivý
  
- různé studie:
  - poměr leptinu a adiponektinu interaguje navzájem při modulaci rizika DM2
  - inverzní vztah mezi leptinem a adiponektinem u pacientů s DM2, obezitou a KVO
  - souvislost rizika DM 2 s poměrem leptin/adiponektin → silnější než u samotného leptinu nebo adiponektinu
  
- prakticky odráží míru adipogeneze/velikost adipocytů vůči celkové adipozitě
- poměr L / A může být užitečným indexem pro IR v klinické praxi
- indikátorem pro hodnocení účinnosti antidiabetické léčby

# Klinické využití adipokinů

## □ Přímá terapeutika

- Leptin/LEPR – přímá aplikace rekombinantního leptinu bez efektu (leptinová rezistence) → terapie cílená na senzitivizaci k leptinu, terapie lipodystrofie
- FGF-19/21 – role v regulaci metabolismu lipidů a glc, regulace lipogeneze při energetickém nadbytku, termogenezi (browning) → analoga v předběžných klinických studiích

## □ Sledování hladin

- Adipokiny asociované se se specifickými procesy (zánět – IL, TNF- $\alpha$ ), konkrétními tukovými depy (omentin), vzájemné poměry adipokinů jako potenciální indikátory
- Diagnostické markery, sledování úspěšnost léčby

## □ Perspektivní adipokiny

- BMP-4/-7 – adipogeneze, browning
- Resistin, visfatin, vaspin – metabolismus glc, insulinová rezistence
- DPP-4 – degradace inkretinových hormonů → využití antagonistů v léčbě DM2

# Funkce WAT dle lokalizace

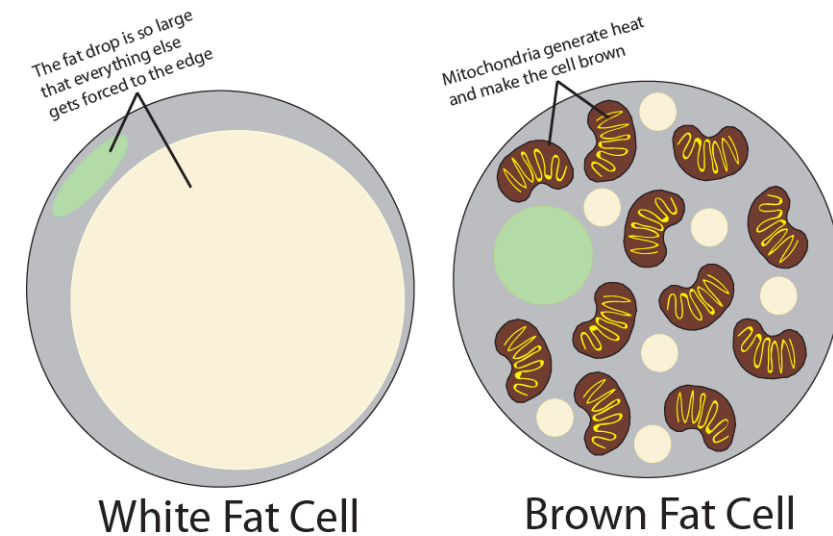
- WAT v prsou a hýždích je vysoce citlivá na estrogény
  - WAT v horní části zad a okolí krku je citlivější na glukokortikoidy
  - VWAT (intraabdominální) se podílí na sekreci adipokinů souvisejících se zánětem a diabetem 2. typu
  - SWAT vykazuje menší sekreci prozánětlivých adipokinů
- à Odlišný původ a funkce adipocytů dle tukového depa

## □ **perivaskulární WAT**

- popsán **prozánětlivý** sekreční profil podobný profilu VWAT
- perivaskulární (periarteriální) WAT může vzniknout jako fyziologický mechanismus pro regulaci distribuce krevního oběhu mezi orgány a uvnitř orgánů
- vyšší periarteriální WAT – škodlivý
- v podmínkách nadbytečné energie – zvýšení usazenin – zvýšená produkce prozánětlivých adipokinů → **podpora vývoje aterosklerózy**

# Hnědá tuková tkáň (BAT)

- Výrazně vyšší **inervace** a **vaskularizace** oproti WAT
- Hustá kapilární síť:
  - zásobuje adipocyty substrátem a kyslíkem pro oxidaci
  - efektivní distribuce tepla do zbytku těla
- Funkční rozdíl dán přítomností hnědých adipocytů
  - **zvýšený výdej energie a produkce tepla**
    - působením tzv. rozpojovacího proteinu-1 (UCP-1)
  - schopnost přímo využít glukózu a MK
  - význam v dětském věku X funkce zachovaná a indukovatelná v dospělosti
    - BAT získává pozornost jako možnost terapeutického zásahu pro obezitu a metabolická onemocnění včetně DM II





# Dýchací řetězec

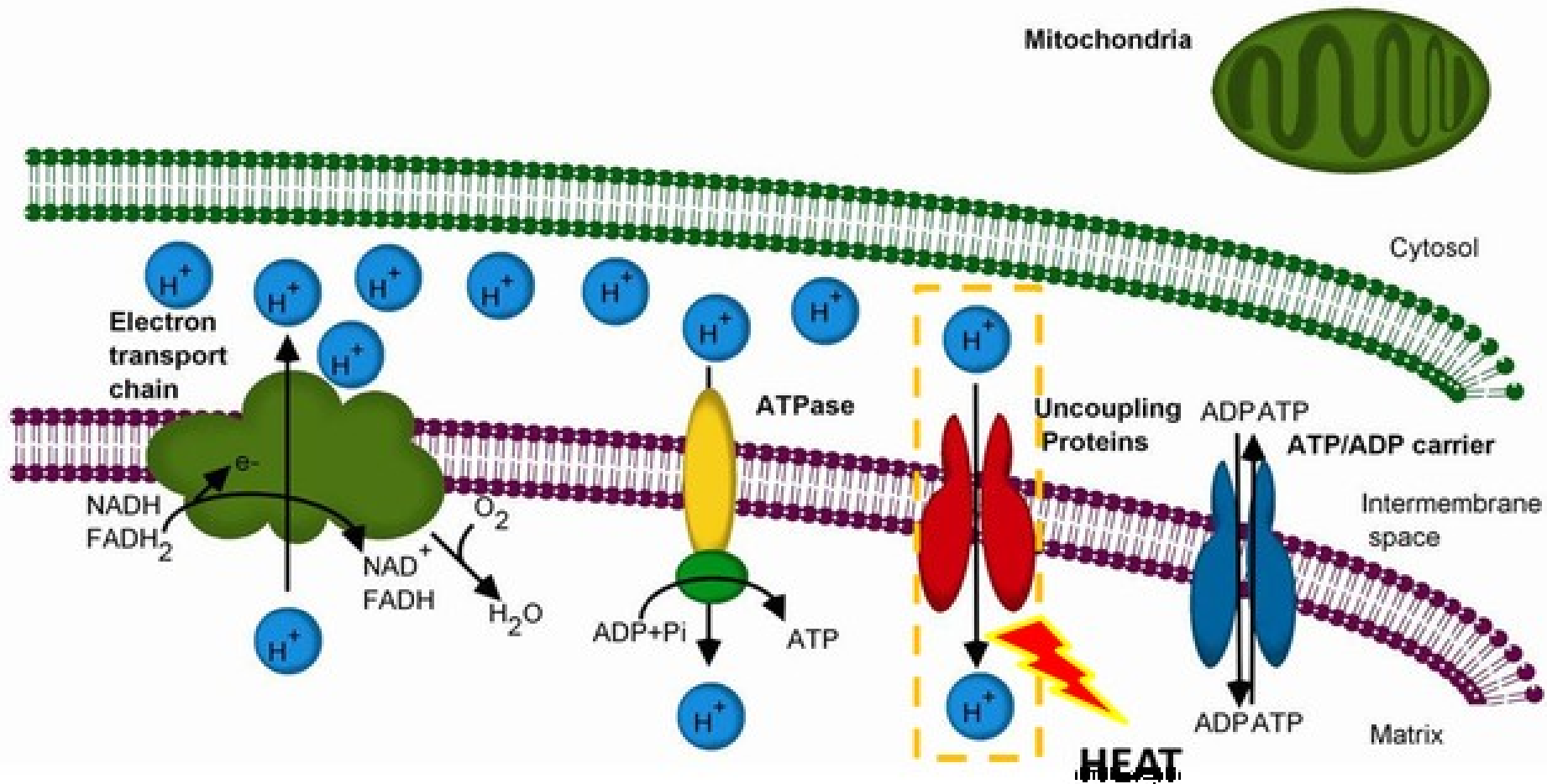
- vnitřní membrána mitochondrií
- využití redukovaných koenzymů (z CC a  $\beta$ -oxidace), přenosu elektronů a protonů přes specifické komplexy
- produktem DŘ je **energie ve formě ATP, teplo a voda**
- **složky DŘ**:  $\text{NADH}+\text{H}^+$  ,  $\text{FADH}_2$  , koenzym Q, FeS-protein, cytochromy, transmembránové komplexy (I-IV)
- **výsledek DŘ**
  - přenesení 10  $\text{H}^+$  do intermembránového prostoru v případě použití  $\text{NADH}+\text{H}^+$
  - přenesení 6  $\text{H}^+$  v případě použití  $\text{FADH}_2$
  - **aerobní fosforylace**, kdy  $\text{F}_0\text{F}_1\text{-ATPasa}$  propouští protony do matrix mitochondrie za tvorby ATP → za každé 4 protony se vytvoří 1 ATP

# Uncoupling protein UCP-1

= tzv. rozpojovací protein

- patří do pětičlenné rodiny UCPs
  - dosud identifikováno 5 homologů UCPs v lidské tukové tkáni
  - ostatní členové UCP rodiny dosud ne zcela prozkoumány
- UCP-1 – dobře charakterizovaná **termogenní role v BAT**
- po aktivaci rozptyluje protonový gradient generovaný řetězcem pro přenos elektronů  
→ snižuje potenciál mitochondriální membrány → vede k vysoké oxidaci substrátu a ke vzniku **tepla** (relativně malé množství)
- **Rozpojovací protein – rozpojuje** za normálních okolností těsně spjaté procesy **dýchacího řetězce a aerobní fosforylace**

# Dýchací řetězec - UCPs



# Hnědé adipocyty

- hnědé adipocyty exprimují fyziologicky vysoké množství **UCP-1**
- bohatá inervace → regulace růstu BAT – sympatikus
- **β3-adrenoceptory (AR)**
- jsou specificky exprimovány hnědými adipocyty
  - pozitivní korelace mezi hustotou hnědých adipocytů a hustotou adrenergních vláken
  - po aktivaci adrenalinem řídí hnědou termogenní aktivaci adipocytů
  - snižují obezitu u obézních krys
- **expozice chladu** stimuluje expanzi BAT prostřednictvím aktivace proliferace a diferenciaci hnědých adipózních prekurzorových buněk
- ovlivnění chování bílých adipocytů → jak mají metabolicky fungovat

**Table 1. Summary of bioactive factors secreted by BAT preferentially expressed in brown vs. white adipocytes and/or activated in BAT under thermogenic stimuli (cold, norepinephrine)**

| Factor  | Main Role | Ref. No.                  |
|---|-----------|---------------------------|
| Triiodothyronine (due to 5'-deiodinase local activity)                | A/E       | 14, 48 <sup>r,m</sup>     |
| Prostaglandins (due to local prostaglandin synthesis enzyme activity) | A         | 31, 39, 53 <sup>r,m</sup> |
| Angiotensinogen   | A/P       | 6 <sup>r</sup>            |
| Interleukin-1 $\alpha$  | P/A       | 4 <sup>m</sup>            |
| Insulin-like growth factor I  | A         | 20,62 <sup>r</sup>        |
| Interleukin-6   | A/P/E     | 4, 49 <sup>r,m</sup>      |
| Vascular endothelial growth factor-A                                  | P         | 1, 60 <sup>r,m</sup>      |
| Fibroblast growth factor-2  | A         | 28, 62 <sup>r,m</sup>     |
| Nitric oxide (due to local eNOS expression)                           | A/P       | 25, 34 <sup>r</sup>       |
| Fibroblast growth factor-21   | A/E       | 9, 22 <sup>r,m</sup>      |
| Retinol-binding protein-4   | A/P/E (?) | 41 <sup>m</sup>           |
| Bone morphogenetic protein-8b   | A/P/E (?) | 56 <sup>m</sup>           |
| Lipocalin prostaglandin D synthase                                    | A/E       | 54 <sup>m</sup>           |

BAT, brown adipose tissue; A, autocrine; P, paracrine; E, endocrine; eNOS, endothelial nitric oxide synthase. <sup>r</sup>Studies performed in BAT or brown adipocytes from rats; <sup>m</sup>studies performed in BAT or brown adipocytes from mice; (?)role of these factors not fully established.

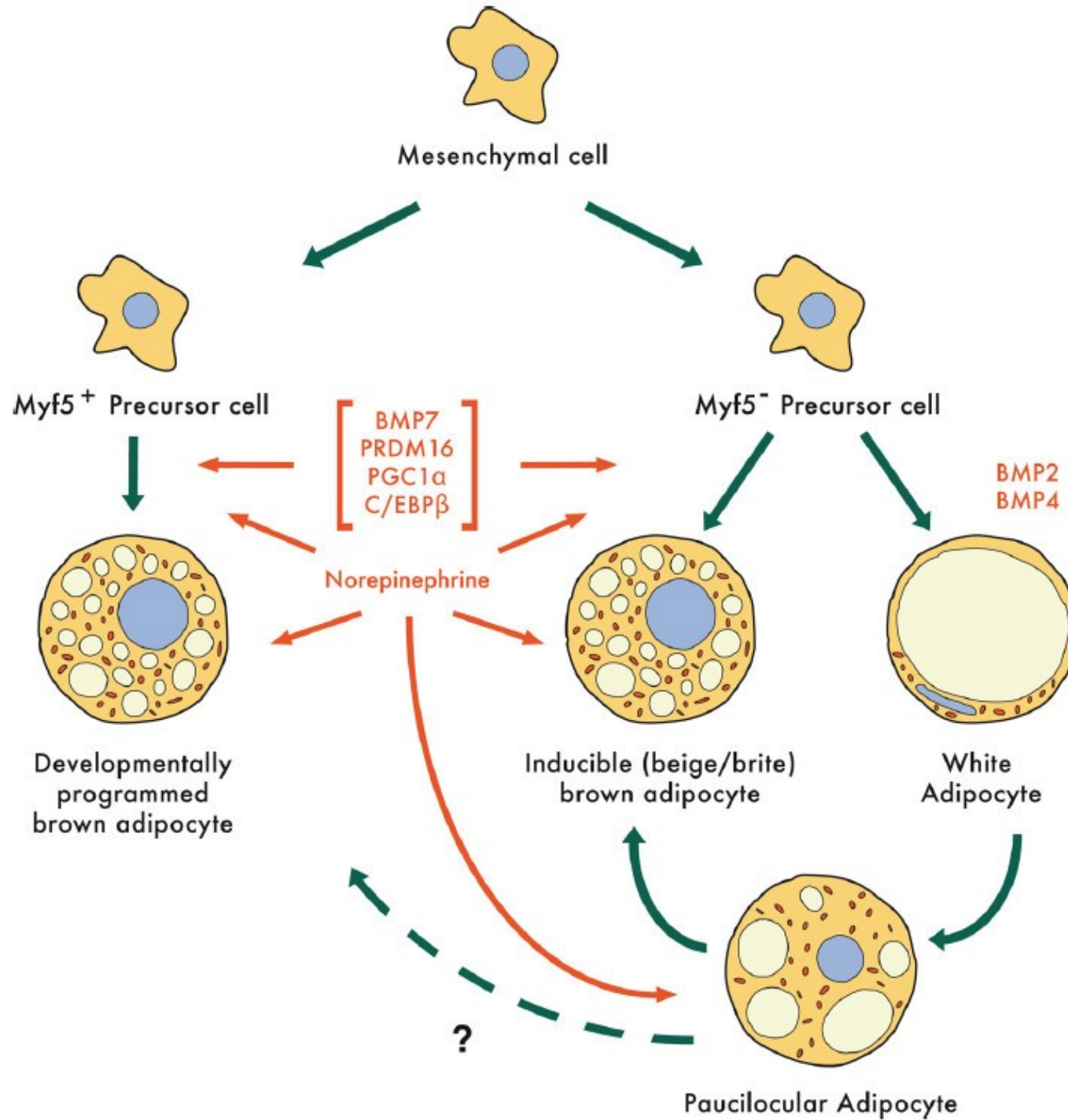
- Odlišný sekreční profil BAT oproti WAT (avšak stále významná sekreční aktivita)
- Minimální exprese typických WAT adipokinů (leptin)
- Pravděpodobně vychází z prakticky opačné metabolické funkce

# Běžové adipocyty I.

- Nachází se ve WAT, ale morfologicky a funkčně mají blíže k BAT → lze také narazit na označení **brite** (brown in white)
- Původ je stále kontroverzní:
  - Indukovatelné prakticky ve všech depech WAT, ale s různou účinností
  - Původ z přítomné prekurzorové populace odlišné od typických WAT?
  - Transdiferenciace dospělých bílých adipocytů → stejné prekurzorové buňky, ale odlišný fenotyp odpovídající spíše BAT?
  - Prakticky veškerá WAT je za extrémních podmínek schopna přeměny (→ browning)
  - De-novo adipogeneze X dormantní → aktivace?

# Běžové adipocyty II.

- Některé běžové adipocyty: UCP1-negativní, jiné UCP1-pozitivní
- Mitochondriální morfologie se pohybuje od typického bílého adipocytu až po typický hnědý adipocyt
- Exprimují UCP-1 při odpovědi na chlad nebo jiné induktory (např.  $\beta$ -adrenergní agonisté nebo PPARy aktivátory)
- Závislost na externích podnětech pro indukci UCP-1 je charakteristickým znakem běžového tuku



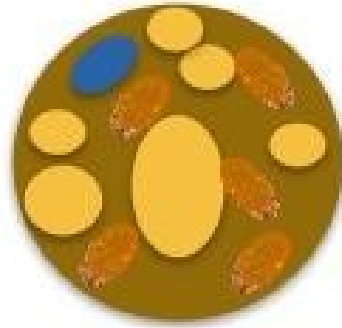


**Brown Adipocyte**



**Heat**

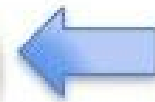
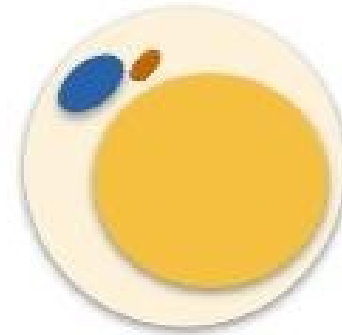
**Beige Adipocyte**



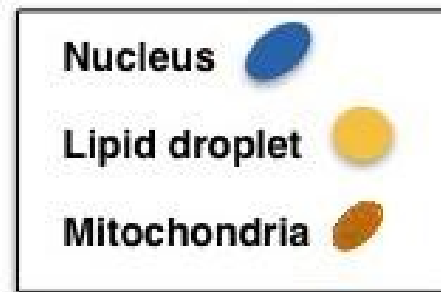
**Heat**

**Thermogenic  
Fat converted to heat**

**White Adipocyte**

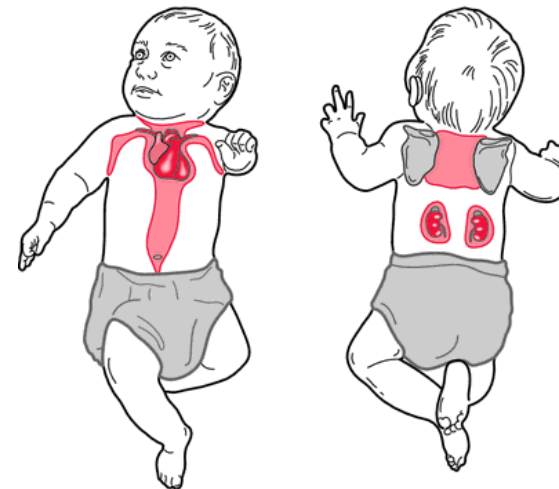


**Fat storage**



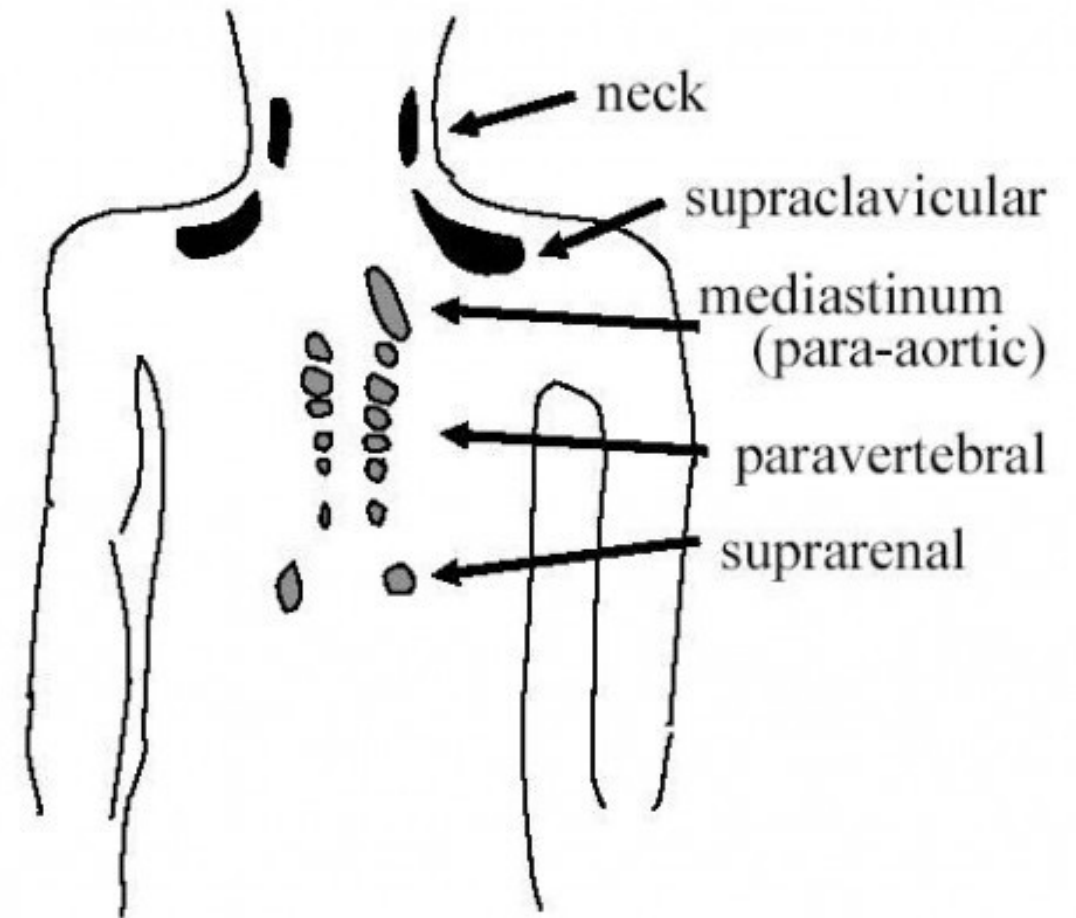
# Distribuce BAT - kojenci

- tenká vrstva interkapsulární BAT
- perirenální BAT
- podobné morfologické a molekulární rysy jako BAT hlodavců
  - exprimuje geny, které jsou charakteristické pro klasické hnědé adipocyty
- po narození se množství BAT snižuje



# BAT v dospělosti I.

- BAT obecně heterogenní a obsahuje více buněčných typů (hnědé X béžové adipocyty?)
- studie používající PET-CT odhalily vysokou prevalenci metabolicky aktivních oblastí
- **v supraklavikulární oblasti** u dospělých lidských subjektů, kolem štítné žlázy
- cervikální, paracervikální, supraklavikulární a paravertebrální, perirenální atd.
- biopsie z těchto oblastí jsou obohaceny o UCP-1-pozitivní buňky



# BAT v dospělosti II.

- zjištěná aktivita BAT negativně koreluje s indexem tělesné hmotnosti (BMI) a / nebo tělesným tukem
- množství BAT klesá s věkem
- existují vyšší hodnoty detekovatelných BAT u mladých a štíhlých lidí
- činnost BAT je u mladých lidí s nadváhou nebo obezitou snížena
- místa s funkčními BAT častější u žen než mužů
  
- aktivita BAT se zvyšuje **po dlouhodobé expozici chladu**
  - (např. 10 dní, teplota prostředí 15 až 16 °C, 6 hodin denně
  - hlavní výstupní parametry: aktivace BAT – PET-CT, energetický výdej nepřímou kalorimetrií před a po expozicích chladu → výrazné zvýšení BAT, výrazné zvýšení celkového E výdaje)

# Dlouhodobá expozici chladem

## □ u myši:

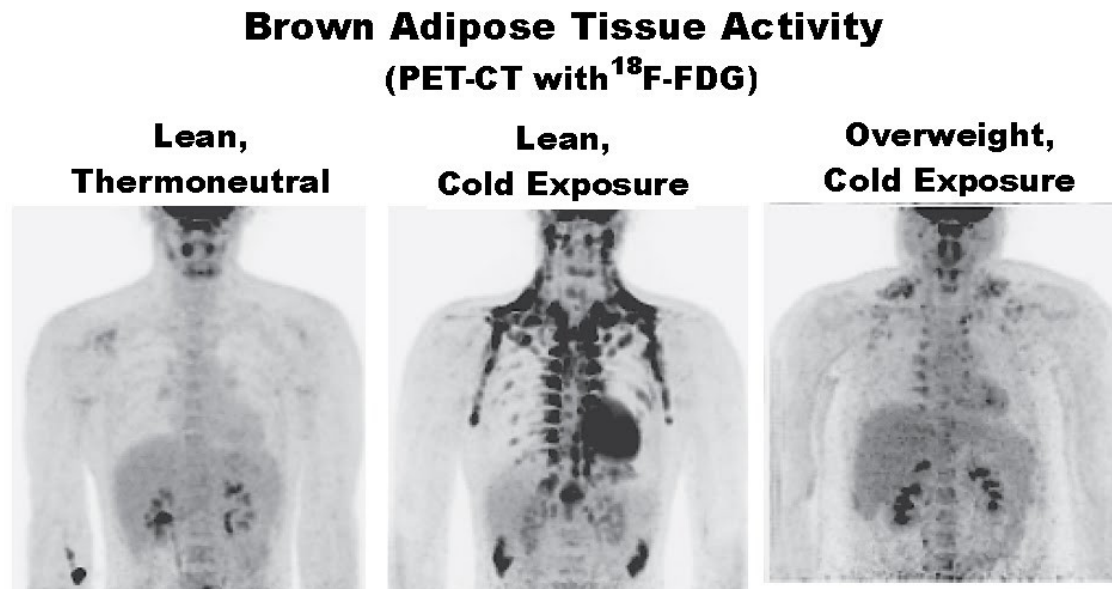
- umístění do chladného prostředí → akutně brání svou tělesnou teplotu „třesením“ (tzv. shivering thermogenesis) – svalové kontrakce → zvýšení produkce tepla
- při dlouhodobé expozici chladu se třesení postupně sníží, ale energetické výdaje zůstávají zvýšené → tzv. nonshivering thermogenesis → lze připsat BAT; adaptivní termogeneze

## □ u člověka:

- 1) dlouhodobá expozice chladu: 12 °C, 8h denně, 31 dní u zdravých mužů vedla k postupnému snižování chvění, zatímco produkce tepla zůstala zvýšená; ale neprozkoumána BAT
- 2) dlouhodobá expozice chladu: 15 až 16 °C, 6h denně, 10 dní; hlavní výstupní parametry: aktivace BAT – PET-CT, energetický výdej nepřímou kalorimetrií před a po expozicích chladu → výrazné zvýšení BAT, výrazné zvýšení celkového E výdaje)

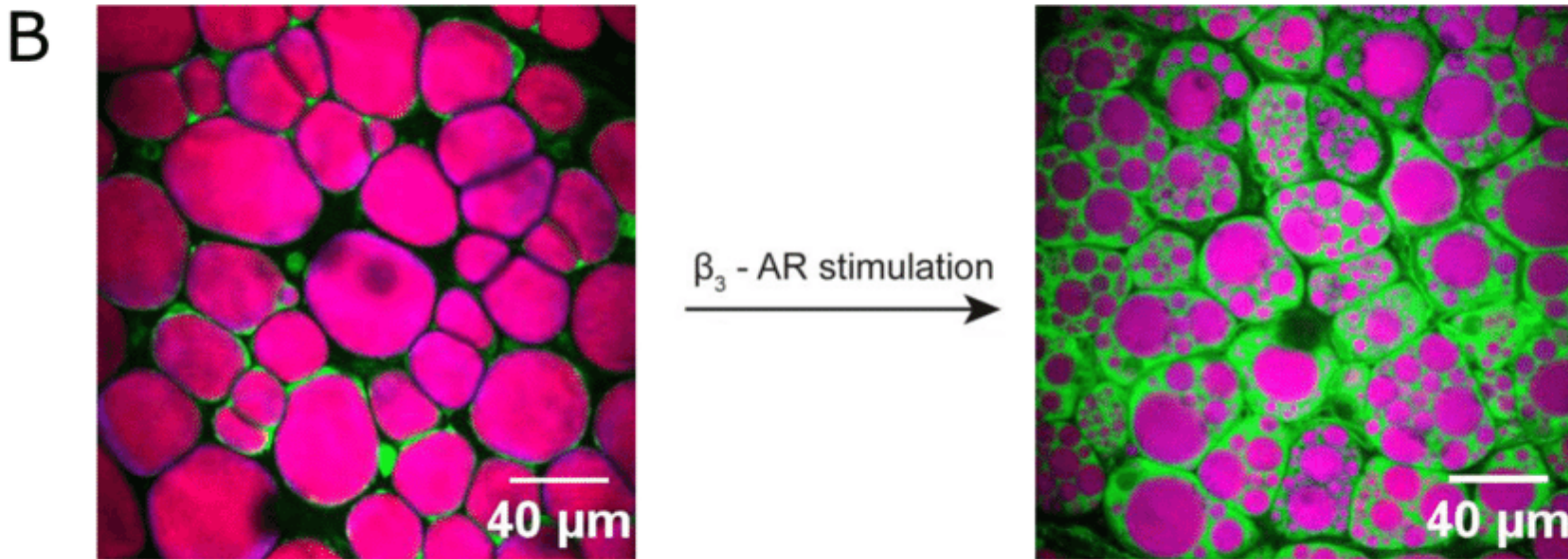
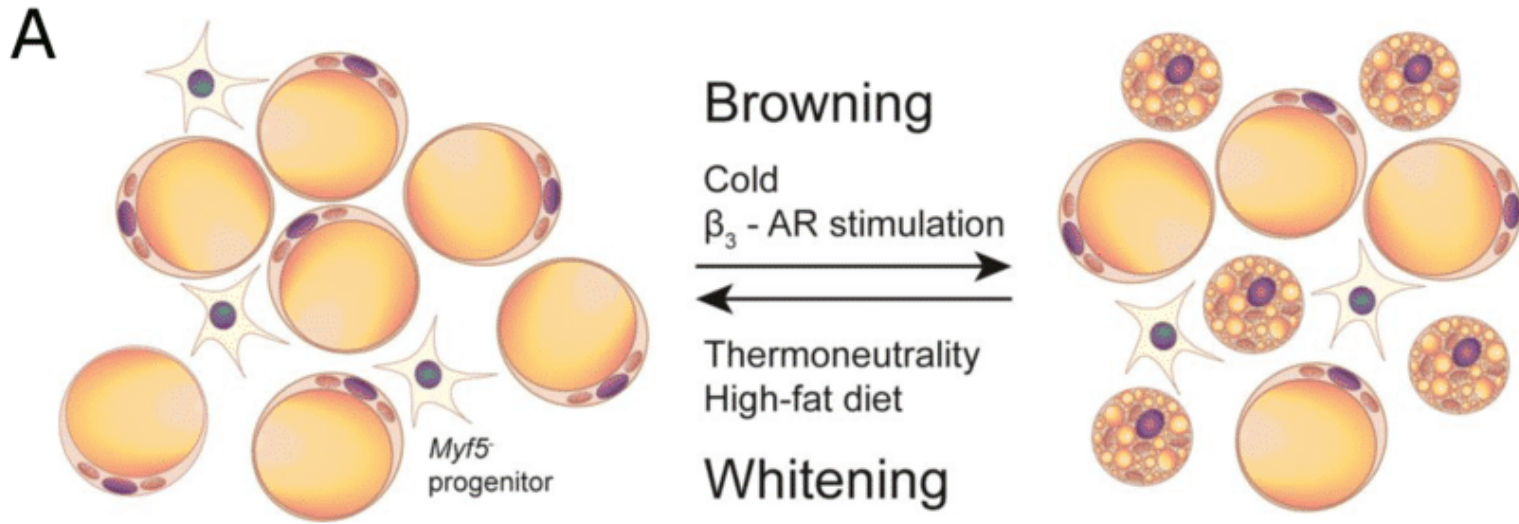
# Vliv chladu na BAT

- expozice chladem aktivuje BAT působením na sympatická nervová vlákna
- sympatikus inervuje hnědé adipocyty na úrovni parenchymu
- chronická studená expozice vede k větvení noradrenergických parenchymálních vláken → významně zvyšuje sympatickou inervaci BAT
- **M2 makrofágy** vylučují **katecholaminy**, které **zvyšují katabolismus** a udržují termoregulační funkce během expozice za studena



# Browning I.

- nadbytečná WAT – nepříznivé účinky na metabolické zdraví
- expozice teplem, stárnutí a obezita → „whitening“
- stimulace vývoje béžových adipocytů ve WAT (tzv. „**browning**“) má potenciál naklonit energetickou rovnováhu od skladování k výdeji
  - strategie, která slibuje boj proti rostoucí epidemii obezity a metabolickému syndromu
  - intenzivní výzkum
  - řada perspektivních možností ovlivnění X zatím nízká úspěšnost
- dle výzkumů na myších: aktivace BAT má příznivé účinky na:
  - adipozitu, inzulinovou rezistenci a hyperlipidemií



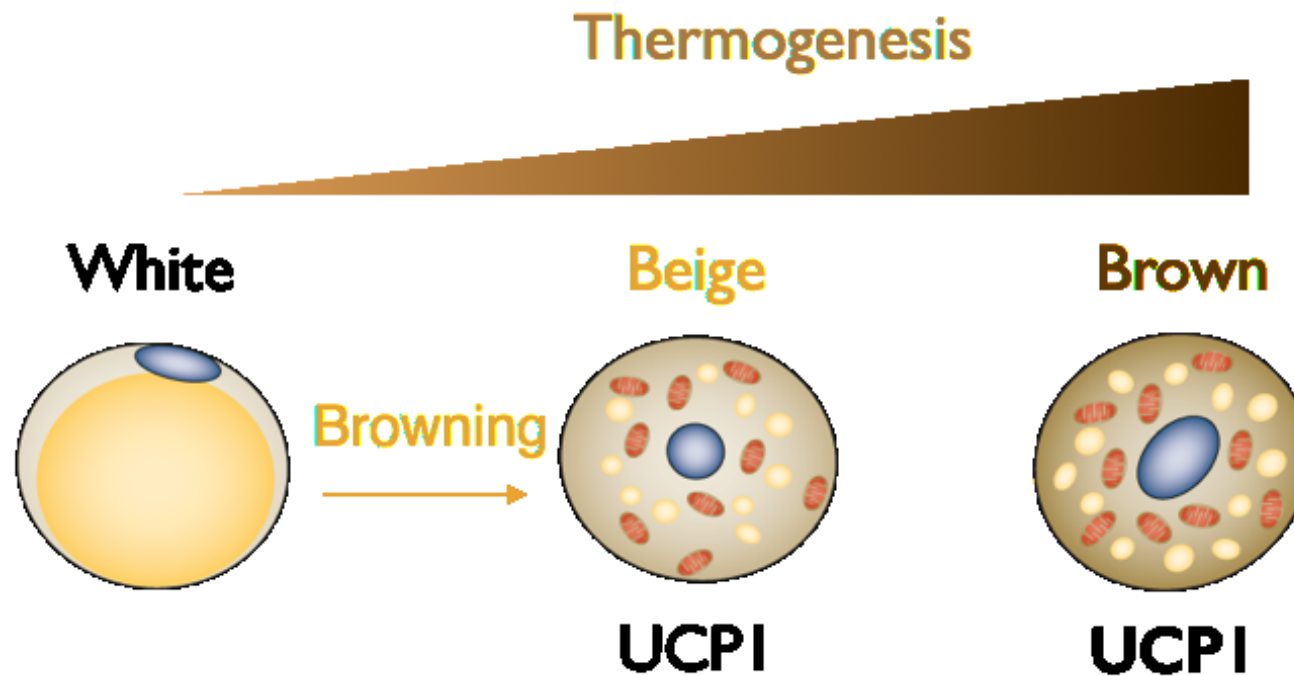


# Hlavní regulátory hnědnutí

- chronická expozice chladu
- fyzická aktivita zvyšuje hnědnutí WAT a výdej energie
- **agonista PPAR $\gamma$**  (agonista peroxizomálně aktivovaného receptoru  $\gamma$ )
- **PGC-1 $\alpha$**  – koaktivátor PPAR $\gamma$
- **PRDM16 (PR domain containing 16)** – determinující faktor hnědnutí
- **irisin** (hormonální stimul – myokin)
- **FGF21** (fibroblastový růstový faktor 21 ) - působí autokrinním a parakrinním způsobem → zvýšení hnědnutí WAT
- **$\beta$ -adrenergní stimulace** (farmakologická léčba)

# Browning II.

WAT → vystavení určitému podnětu → tendence převzít fenotyp BAT



# Browning III.

- **v bazálním stavu** mají béžové adipocyty nízkou termogenetickou aktivitu a malé množství mitochondrií
- **po aktivaci** mají mnoho biochemických a morfologických vlastností BAT:
  - přítomnost multilokulárních lipidových kapiček a mnohočetných mitochondrií
- při plné stimulaci vyjadřují podobné hladiny UCP-1 jako hnědé adipocyty

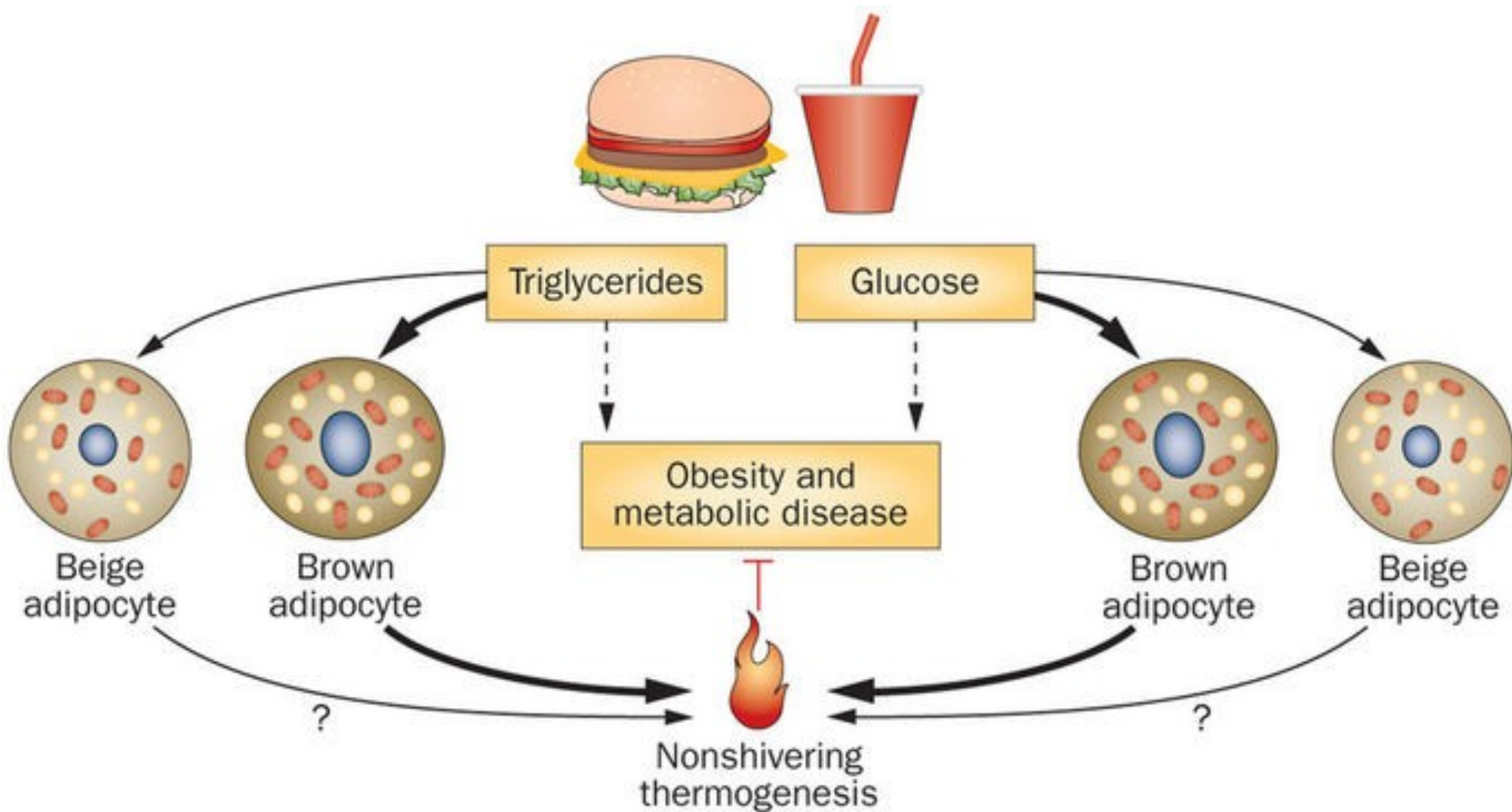
## reverzibilní transdiferenciace

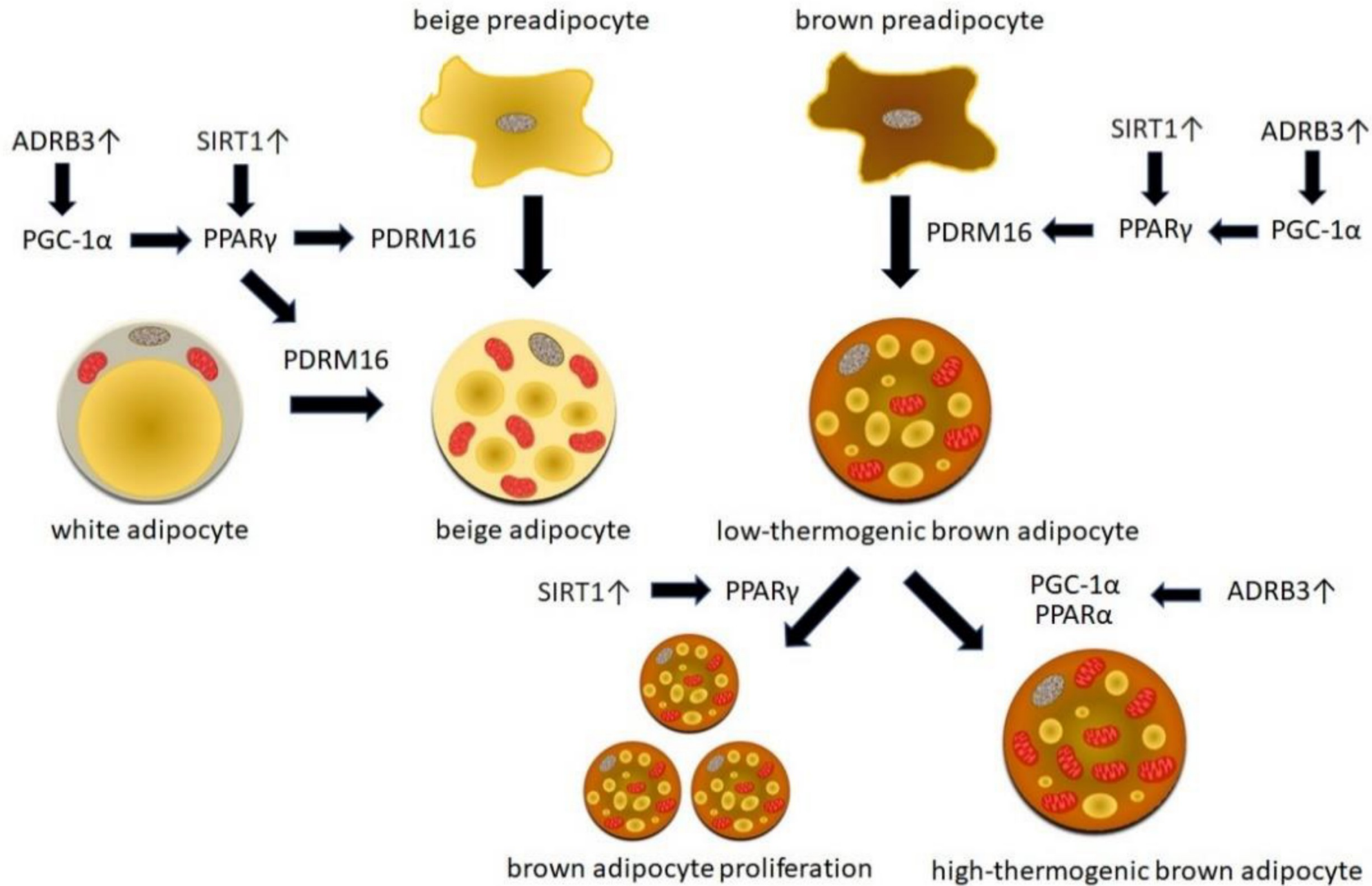
- expozice teplem – změna opět na adipocyty fenotypicky podobné WAT
- opětovné vystavení chladu zahrnovalo návrat k fenotypu BAT s UCP-1
- opakovaná aktivace po předchozím vystavení chladu velice účinná (epigenetické změny?)
- zachování fenotypu a metabolické aktivity i po ztrátě UCP-1 ?

# Browning IV.

- $\beta$ -adrenergní stimulace je kromě fyziologických situací či cílené stimulace léky relevantní také při **hyperkatabolických stavech**
- Akutní systémový zánět a cytokinová bouře při vážných klinických stavech (popáleniny, sepse, kachexie) jsou doprovázeny **významným browningem** napříč většinou adipózních dep
- Do určité míry fyziologická mobilizace tukových zásob, zvýšená aktivace UCP-1 však vede ke ztrátovému metabolismu tuků a prohloubení katabolismu ( $\rightarrow$  zvýšení energetické potřeby)
- Mobilizace FFA také může vést k lipotoxicitě a prohloubení inzulínové rezistence u hyperkatabolických stavů (primárním faktorem však akutní zánět)
- Extrémní browning lze tedy považovat za patologický – otázka rovnováhy
- Naopak chronický zánět a  $\beta$ -adrenergní stimulace u obezity (+ věk?) vedou k downregulaci  $\beta$ -adrenergních receptorů a narušení signalizace (homestatický posun), vedoucí k narušení termogeneze a procesu mobilizace lipidů  $\rightarrow$  koncept **katecholaminové rezistence** (viz další přednášky)

# Zvýšení clearance a využití živin hnědými a béžovými adipocyty by mohlo snížit přebytek TAG a glukózy





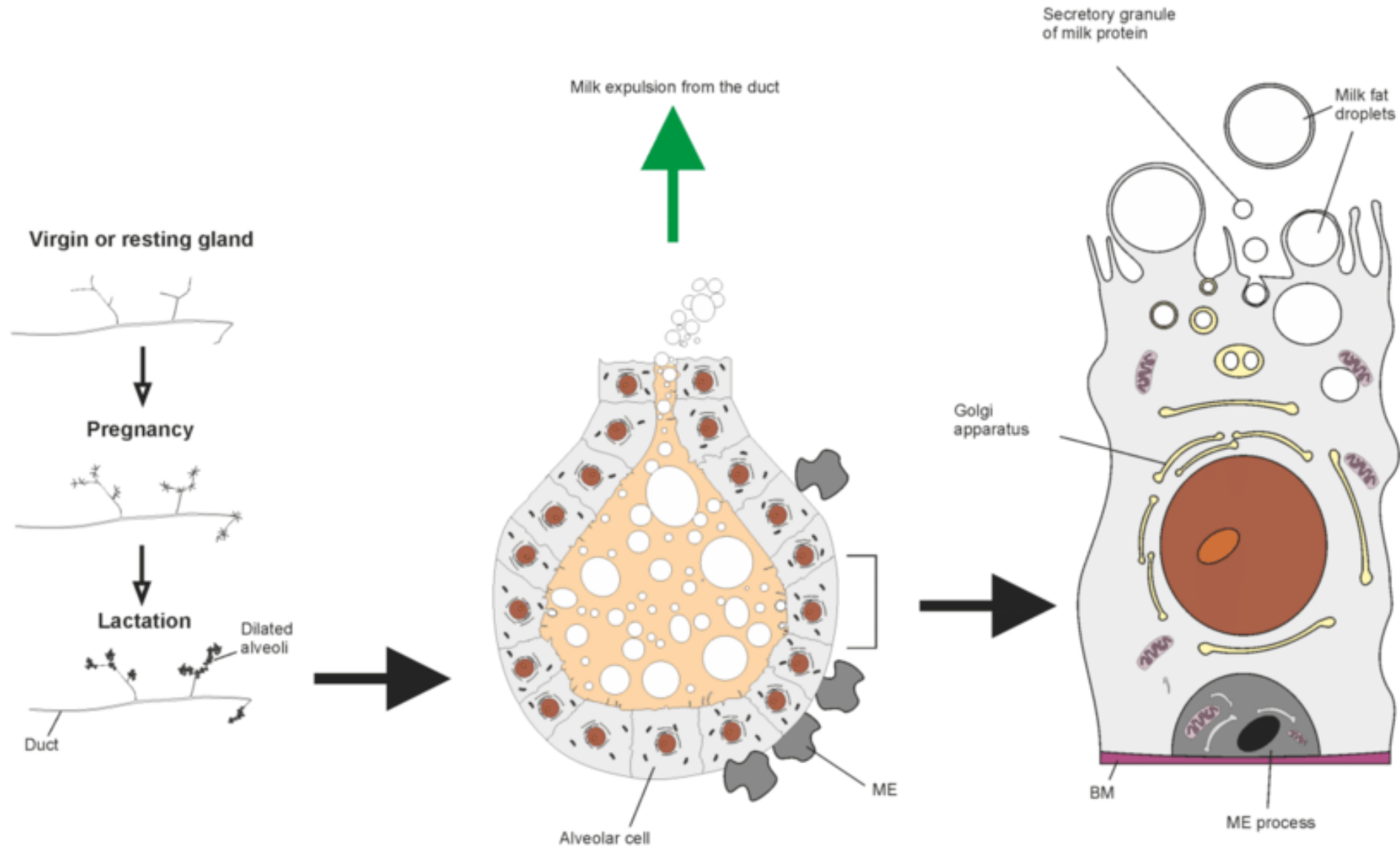
# Růžová tuková tkáň

- alveolární epiteliální buňky mléčné žlázy
  - pravděpodobně vycházejí z transdiferenciace subkutánních bílých adipocytů
  - úkolem je **produkovat a vylučovat mléko**
  - identifikována v myších podkožních tukových depech během těhotenství a laktace
  - **růžové adipocyty:**
    - vznikají výhradně v ženských podkožních depech během těhotenství a laktace - **alveologeneze**
    - splňují definici adipocytu (schopnost uchovat velké množství lipidů)
    - mléčná žláza je v těhotenství a laktaci zbarvená do růžova (i na makroskopické úrovni)
  - růžové adipocyty, kromě mléčných složek, vylučují **leptin**
- 79 □ zřejmě hraje důležitou roli při regulaci pocitu sytosti u mláďat

# Vývoj alveolů mléčné žlázy

- během těhotenství alveoly postupně nahrazují tukovou tkáň
- alveoly mléčné žlázy se vyvíjejí ve dvou fázích dvěma různými mechanismy:
  - **první fáze těhotenství**
    - alveoly tvořeny epiteliálními buňkami, které by mohly pocházet z proliferace kmenových buněk
    - postrádají cytoplazmatické kapénky lipidů
    - subkutánní tuk se zmenšuje postupně
  - **druhé stadium těhotenství**
    - alveoly složeny z epiteliálních buněk s tukem
    - podkožní adipocyty postupně získají epiteliální vlastnosti, pravděpodobně pod hormonálními stimuly
    - agregují s růžovými adipocyty a s myoepiteliálními buňkami za vzniku alveolů sekretujících mléko





# Růžová tuková tkáň II.

- výzkum karcinomu prsu:
- reverzibilní transdiferenciace white-to-pink by mohla osvětlit biologii karcinomu prsu
- dle studií ztráta exprese PPAR $\gamma$  buňkami sekrečních epiteliálních mléčných žláz vytváří vhodné prostředí pro vývoj karcinomu prsu
- PPAR $\gamma$  je klíčovým faktorem pink-to-white diferenciaci in vitro

# Plasticita tukové tkáně I.

- tuková tkáň = **spousta metabolických, buněčných a endokrinních funkcí**
- více buněčných typů přispívá k adipogenezi ve vývoji a remodelaci tukové tkáně
  - WAT, BAT, béžové adipocyty, růžové adipocyty
  - různý původ (dosud neobjasněný)
- lokalizace tukové tkáně jsou heterogenní a obsahují dynamickou směs buněčných typů a mají různé funkce
  - **WAT**: adipokiny, které ovlivňují stravovací chování a metabolismus (leptin, adiponektin, resistin, adipsin), zánět, imunitu atd.
  - **BAT**: hormony a růstové faktory (betatrofin a FGF21)
  - **růžové adipocyty**: mléčná složka, leptin

# Plasticita tukové tkáně II.

- adipocyty se obměňují po celý život a jsou dynamicky regulovány z hlediska počtu, velikosti a metabolických vlastností
- progenitory adipocytů
  - aktivují se během homeostatického obratu a hyperplastické expanze
  - podílejí se na browningu (fenotypový přechod mezi anabolickými a katabolickými stavy)
- vlastní metabolická plasticita zralých buněk
  - browning, přeměna white-to-pink
- mobilita a metabolická plasticita tukové tkáně může být zaměřena na terapeutický přínos

# Čtení pro náročné

- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.00022/full>
- <https://www.nature.com/articles/s41580-018-0093-z>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30067154/>
- <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/10/3570>

**DĚKUJI ZA POZORNOST**