

Νέες θεωρήσεις για το μεταβολικό σύνδρομο



ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ
Καθηγητής – Διευθυντής Εργαστηρίου
Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών

Η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου, μιας «συλλογής» από σχετιζόμενες μεταβολικές διαταραχές που περιλαμβάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (ινσουλινο-αντοχή), το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την παχυσαρκία, τις δυσλιπιδαιμίες, την αθηροσκλήρυνση και την υπέρταση, αυξάνει, δυστυχώς, με ταχείς ρυθμούς σε παγκόσμια κλίμακα, αποτελώντας μια διογκούμενη απειλή για την υγεία του πληθυσμού. Οι πρόοδοι της βιοχημικής τεχνολογίας και της γενετικής-γονιδιωματικής ανανέωσαν το επιστημονικό ενδιαφέρον για τις υποκείμενες μοριακές βλάβες στο σύνδρομο και επανέφεραν το μεταβολισμό στο προσκήνιο της βιοϊατρικής έρευνας.

Η ανακάλυψη μιας σειράς ενώσεων οι οποίες συντίθενται από ενεργούς μεταβολικά ιστούς, όπως ο λιπώδης και το λεπτό έντερο, έχουν συνεισφέρει σημαντικά στην κατανόηση των δικτύων μεταβολικού ελέγχου. Για παράδειγμα, η ταυτοποίηση ενός νέου μορίου που εκκρίνουν τα λιποκύτταρα πρόσθεσε καινούρια στοιχεία στο «μωσαϊκό» του μηχανισμού δράσης της ινσουλίνης στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και την παχυσαρκία. Τέτοιοι παράγοντες, που εξορμούν από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού, αποκαλύπτεται πως επηρεάζουν σχεδόν όλα τα συστήματα του οργανισμού σε ό,τι αφορά την ομοιόσταση γλυκόζης και λιπών στα πλαίσια της παθοβιολογίας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 φαίνεται, τελικά, πως προκύπτει από το συνδυασμό ελαττωματικής ινσουλινικής δράσης και λειτουργικής ανεπάρκειας των Β-κυττάρων του παγκρέατος. Γενετικές μελέτες του μπνυματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης έχουν οδηγήσει σε μια κριτική επανε-

κτίμηση του ρόλου της ορμόνης στο επίπεδο της φυσιολογίας του οργανισμού. Οι μελέτες αυτές υποδεικνύουν ότι το σήμα της ινσουλίνης επιδρά στη λειτουργία των Β-κυττάρων, καθώς και στη ρύθμιση της μάζας τους, πιθανολογώντας, έτσι, ότι η ινσουλινο-αντοχή μπορεί να αποτελεί το κυρίαρχο γνώρισμα του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε όλους τους ιστούς-στόχους της ορμόνης.

Πρόσφατα πειράματα κατέδειξαν ότι μια πρωτεΐνη με δομή φτερωτής έλικας (forkhead), η FOXO1, είναι ένας ινσουλινο-ρυθμιζόμενος μεταγραφικός παράγοντας^α και ότι η ινσουλινο-εξαρτώμενη τροποποίηση -με φωσφορυλίωση- του μορίου της, αναστέλλει την ικανότητά της να διεγείρει τη μεταγραφή γονιδίων-προτύπων της ινσουλινο-απόκρισης στο ήπαρ. Η FOXO1 είναι κομβικός τελεστής της ινσουλινικής δράσης σε αρκετούς ιστούς.

Πρόσφατα πειράματα κατέδειξαν ότι μια πρωτεΐνη με δομή φτερωτής έλικας (forkhead), η FOXO1, είναι ένας ινσουλινο-ρυθμιζόμενος μεταγραφικός παράγοντας^α και ότι η ινσουλινο-εξαρτώμενη τροποποίηση -με φωσφορυλίωση- του μορίου της, αναστέλλει την ικανότητά της να διεγείρει τη μεταγραφή γονιδίων-προτύπων της ινσουλινο-απόκρισης στο ήπαρ. Η FOXO1 είναι κομβικός τελεστής της ινσουλινικής δράσης σε αρκετούς ιστούς. Στο ήπαρ διαμεσολαβεί την αναχαιτιστική δράση της ορμόνης στην παραγωγή γλυκόζης, στα παγκρεατικά Β-κύτταρα ελέγχει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους, στα προ-λιποκύτταρα καθορίζει την ινσουλινο-εξαρτώμενη μετάβασή τους σε ώριμα λιποκύτταρα, στους μυοβλάστες ρυθμίζει την οργάνωσή τους σε ευρύτερους σχημα-

τισμούς (μυοσωληνίσκους) και στον εγκέφαλο ελέγχει την έκφραση υποθαλαμικών νευροπεπτιδίων.

Έκδηλα, η φαρμακευτική «χαλιναγώγηση» της FOXO1 αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση της αντίστασης στην ινσουλίνη και της μάζιγας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2¹.

Βιβλιογραφία

1. Flordellis CS, Ilias I, Papavasiliou AG. New therapeutic options for the metabolic syndrome: what's next? Trends Endocrinol Metab 2005; 16:254-260.

^αΟι μεταγραφικοί παράγοντες προσδένονται σε ρυθμιστικές περιοχές DNA των γονιδίων και ελέγχουν, θετικά ή αρνητικά, την έκφρασή τους με έλεγχο του αριθμού των RNA μεταγράφων τους.