

# Virové infekce a interferony v rozvoji obezity

**Obezita je celosvětově rozšířeným onemocněním s multifaktoriální etiologií. S nástupem obezity bývá spojeno několik virů, včetně členů čeledi adenoviridae, herpesviridae, prionů a virů hepatitidy. U obézních pacientů se projevuje vyšší náchylnost k virovým infekcím, např. chřipky a horečky dengue. Autoři článku, publikovaného v časopise *Biomolecules*<sup>1</sup> zkoumali roli virových infekcí (především perzistujících) v synergii s vysokolipidovou dietou při vzniku obezity. Text se zároveň věnuje roli protivirově působících interferonů (IFN) v regulaci adipogeneze.**

Autoři upozorňují, že v současné koncepci vzniku obezity hrají roli nejenom faktory energetického příjmu a výdeje, ale ukazuje se významná role souhry mezi metabolismem a imunitou. Článek se zabývá důkazy toho, že střevní mikrobiota podporuje vnitřní signalizaci IFN, která je do značné míry zapojena do regulace metabolismu lipidů. Ukazuje se, že chování IFN během perzistentních infekcí hraje roli v souvislosti mezi náchylností k virové infekci a obezitou. Některé podtypy IFN navíc prokázaly účinnost proti zánětům a proti obezitě.

## 1. Souvislost chronických virových infekcí a obezity

Podle statistik byla prevalence obezity v letech 2015 až 2016 39,8 % a postihovala přibližně 93,3 milionu dospělých v USA. I v mnoha dalších zemích prevalence obezity dramatičtě stoupá. Vědci zkoumají komplexně obezitu a interpretují její etiologii jako interakci mezi imunitou a metabolismem. Obezita se projevuje jako metabolické přetížení a zároveň jako imunitní porucha, doprovázená zánětem nízkého stupně, tzv. „meta-zánět“ (meta-inflammation), zahrnující „reprogramované“ imunitní buňky a adipocyty. Chronický zánět doprovází perzistentní infekce a dysbióza mikrobioty.

Viscerální lipidové zásoby slouží jako úložiště i jako energetická zásoba pro protinfekční imunitu. V této souvislosti studie ukázaly, že existuje spojitost mezi obezitou a infekcemi (tzv. „infektobezi-

ta“). Vyšetření virů nebo virům podobných agens (VLA), které byly spojeny s obezitou, ukazuje sdílenou imunitní odpověď. Z tohoto hlediska jsou IFN, jako skupina cytokinů, klíčem k pochopení patogeneze perzistentních virových infekcí. Vliv IFN a signálních drah zprostředkovaných IFN na přeprogramování buněčného lipidového metabolismu je součástí mechanismu interakce virové infekce a obezity.

Viry a VLA, které byly spojeny s obezitou, zahrnují členy čeledi adenoviridae, herpesviridae, fágů, virů spongiformních encefalopatií a hepatitid. Patří sem i virus horečky dengue a HIV u pacientů v latentní fázi. Infektobezitu způsobenou viry lze vysvětlit (1) přímou rolí virů ve přeladění metabolismu na adipogenní stav; (2) pravděpodobností, že lidé získávají virové komponenty mikrobioty požíváním masa ze zvířat, živěným se zaměřením na efektivní zvyšování hmotnosti; a (3) adaptací imunitního a metabolického systému hostitele při přetrvávajících virových infekcích.

## 2. IFN jako klíčový faktor pro zprostředkování virové perzistence

IFN jsou důležité antivirové cytokiny, které se vážou na odlišné buněčné receptory, a také hrají různé role v kontrole infekcí. Existují tři typy IFN: I, II a III. Vrozené imunitní IFN (zahrnují podtypy IFN I a III) poskytují časnou a lokální ochranu během vstupu viru vstupní branou infekce. Naproti tomu IFN- $\gamma$  (patří mezi IFN II. typu) je primárně produkován specifickými imunitními buňkami zprostředkují-

cími adaptivní imunitu (včetně NK buněk a T lymfocytů) a má za úkol eliminovat ty viry, které unikly vrozené imunitní obraně. Perzistující virové infekce jsou výsledkem úniku části virů oběma složkám imunity a jejich vstupu do buněk, kde nastává jakési stadium koexistence hostitele a viru, aniž by byly buňky hostitele závažně poškozovány. Mechanismy udržující perzistentní virové infekce nejsou zatím zcela objasněny, ale kromě nedostatku efektivních T cytotoxických lymfocytů pravděpodobně zahrnují modulaci působení virů i přeprogramování metabolických a imunitních odpovědí. Studie ukazují, že při regulaci virových infekcí jsou nezbytné ty typy IFN, které patří k vrozené imunitě. Opožděná odpověď IFN, pozorovaná u chronických virových infekcí, patří k imunitní dysfunkci, která spouští metabolické poruchy a rozvoj obezity.

## 3. Střevní mikrobiota a reakce IFN

Současné studie spojují střevní mikrobiotu s vývojem obezity a souvisejícími komorbiditami v několika bodech. Především v tom, že změny mikroflóry ovlivňují adipogenezi nebo patogenezi obezity. Zdraví jedinci mají jinou střevní mikrobiotu než obézní lidé. Byla pozorována souvislost některých taxonomických skupin mikroorganismů s obezitou a komorbiditami, např. nižší obsah *Bacteroidetes* u obézních osob a bakterií třídy *Clostridium* s inzulinovou rezistencí. Tato zjištění ukazují, že porucha mikroflóry by mohla stát za rozvojem obezity. Dále se ukázalo, že



## Studie ukázaly, že snížení diverzity mikrobioty u obézních jedinců narušilo imunitu vyvoláním meta-zánětu, spouštěče adipogeneze.

laboratorní zvířata bez mikrobioty se vyznačují rezistencí vůči obezitě i při dietě s vysokým obsahem tuku. Myši po fekální transplantaci mikrobioty od obézního dárce měly vyšší hmotnostní přírůstek než myši, které ji dostávaly od štíhlého dárce.

Studie ukázaly, že snížení diverzity mikrobioty u obézních jedinců narušilo imunitu vyvoláním meta-zánětu, spouštěče adipogeneze. Mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA) produkované mikrobiotou přímo podporují inzulínem zprostředkovanou lipogenezi a diferenciaci adipocytů. Navíc mikrobiota může působit přímo na aferentní střevní neurony, spustit tak sekreci hormonů zvyšujících chuť k jídlu a regulovat tím organismus hostitele prostřednictvím osy střevo-mozek. Lokální změna složení mikrobioty vede k systémovému přeprogramování energetického a lipidového metabolismu, imunitní odpovědi a endokrinních funkcí, což může vyústit ve vznik obezity. Dosavadní výzkum

se soustředil především na celulární mikrobiom, především bakterie, ale virová část mikrobioty (virobiota/virom) je početně větší, přinejmenším desateronásobně. Zatímco fágy ovlivňují obezitu nepřímo prostřednictvím modulace bakteriálního složení mikrobioty, eukaryotické viry mohou přímo interagovat s hostitelskými buňkami (symbióza) nebo způsobit symptomatickou/asymptomatickou patogenezí (dysbióza). Virová součást střevní mikrobioty (virom) ovlivňuje jak ostatní složky mikrobioty, tak signalizaci IFN.

### 4. Regulace energetického a lipidového metabolismu interferony

Místo přímého potlačování nebo ničení virů IFN omezují viry v jejich replikaci a šíření indukcí stovek IFN-stimulovaných genů (ISG). Tyto buněčné alterace zahrnují změny v syntéze proteinů, energetické

rovnováže, metabolismu lipidů, složení membrány a buněčné proliferaci, což souvisí s adipogenezí.

Cholesterol a sfingolipidy buněčné stěny ovlivňují vstup virů, replikaci a výstup, ale také aktivně slouží k signalizaci v oblasti lipidů a regulují aktivitu antivirových molekul. Například 25-hydroxycholesterol působí inhibičně na vstup a replikaci virů. Ceramid inaktivuje replikaci viru chřipky. Na druhé straně ale virové infekce modulují metabolismus lipidů a podporují vstup a replikaci dalších virů. Účinná odpověď IFN během akutních fází virových infekcí může potlačit meta-zánět a snížit lipogenezi v adipocytech. Prolongované reakce interferonů během chronických virových infekcí však mohou představovat adipogenní faktor a vést k imunosupresi, která se u pacientů s obezitou.

### 5. Reakce IFN a vzájemné kauzální vztahy obezity a virových infekcí

Můžeme si položit otázku: způsobují virové infekce náchylnost k obezitě, nebo vede obezita k vyšší náchylnosti k virovým infekcím? Jak ukázaly studie, viry a VLA jsou spojeny s obezitou a některé s určitými mechanismy indukce adipogenního metabolismu. Odpověď střevního IFN-beta a včasná slizniční odpověď na akutní

## Samotná obezita ovlivňuje imunitní systém a oslabuje protivirovou imunitu. Obézní jedinci mají vysokou hladinu leptinu v krvi.

virové infekce způsobují mírné poškození tkáně. Pozdější a prodloužená odpověď IFN typu I během virové perzistence vede k indukci produkce prozánětlivých cytokinů a aktivaci zánětlivých makrofágů, NK buněk a jaterních T lymfocytů. Zánětlivé projevy jsou spojeny s geny obezity, které podporují vznik obezity a rozvoj „infektobezity“.

Samotná obezita ovlivňuje imunitní systém a oslabuje protivirovou imunitu. Obézní jedinci mají vysokou hladinu leptinu v krvi, což může být známkou rezistence buněk na leptin. Leptin zřejmě zvyšuje produkci supresoru cytokinové signalizace-3 (SOCS-3), což může vyústit ve sníženou odpověď IFN typu I a v další imunitní dysfunkce. Bazální exprese SOCS-3 je zřejmě při obezitě zvýšena a koreluje se snížením IFN typu I a prozánětlivými cytokinovými odpověďmi. Kazuistiky z klinických studií ukázaly, že obézní jedinci vykazují vyšší náchylnost k sezónním a epidemickým chřipkovým infekcím i vyšší mortalitu na chřipku. Při virové pneumonii bylo u obézních osob pozorováno závažnější zánětlivé postižení plic, než u osob bez obezity.

### 6. Antiobezitika založená na interferonech

Téma IFN jako významného regulátoru obezity se objevilo v souvislosti a výzkumem léčiv zaměřených terapií obezity. McGillicuddy a kol. (2009)<sup>2</sup> uvádí, že podávání IFN snížilo inzulinem stimulovanou absorpci glukózy v lidských adipocytech a oslabilo citlivost na inzulin. Antiadipogenní účinek IFN-gamma je s největší pravděpodobností zprostředkován prostřednictvím trvalé aktivace dráhy JAK-STAT1. Naopak zlepšená metabolická kontrola u laparoskopicky nastavitelných žaludečních bandáží byla spojena se stimulací genů

regulovaných IFN typu I v subkutánní tkáňové tkáni a játrech. Tato zjištění, i přes jejich předběžnou a experimentální povahu, naznačují, že zaměření na interferonovou signalizaci představuje slibnou strategii ve snaze blokovat vznik obezity a s ní spojených patologických procesů.

### 7. Závěr

Interferony jako skupina klíčových cytokinů vykazují široké antivirové, protinádorové a antiproliferační účinky, a to jak ve studiích in vitro, tak studiích in vivo. Aktivita interferonů závisí na indukci stovek genů stimulovaných interferonem (ISG), které přímo potlačují virové infekce v různých stádiích virového cyklu, ale také ovlivňují buněčný metabolismus. Reakce interferonů je považována za základ antivirové imunity. Prolongovaná odpověď IFN doprovázející perzistentní virové infekce ohrožuje antivirovou imunitu, ale navíc negativně

ovlivňuje i metabolické funkce. Adekvátní reakce IFN odpovědi je příznivá nejen pro antivirovou, ale i antiobezitogenní účinek. Naproti tomu existují důkazy, že patologická reakce interferonů na virovou infekci může narušit clearanci virů a podporovat rozvoj jaterních a metabolických onemocnění. Pro vývoj léčiv na bázi interferonů pro účely terapie obezity je třeba vybrat a testovat účinné a přitom bezpečné látky, a pokud možno se vyhnout nežádoucím účinkům, které jsou spojeny s některými protivirovými léčivy na bázi interferonů. ■

### Literatura

1. Tian Y, Jennings J, Gong Y, et al. Viral Infections and Interferons in the Development of Obesity. *Biomolecules* 2019; 9: 726; doi:10.3390/biom9110726
2. McGillicuddy FC, Chiquoine EH, Hinkle CC, et al. Interferon gamma attenuates insulin signaling, lipid storage, and differentiation in human adipocytes via activation of the JAK/STAT pathway. *J Biol Chem* 2009; 284: 31936–31944.

PharmDr. Marek Lapka,  
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

### DOPORUČENÝ FRM PROTOKOL Poruchy spojené s obezitou

