

nizma regulacije ponašanja, reprodukcije i energetskeg balansa će doprineti boljem razumevanju zdravstvenih problema i identifikaciji molekulskih meta za lečenje neplodnosti, poremećaja ishrane, dijabetesa i gojaznosti.

Ključne reči: neurosteroidi, reproduktivno ponašanje, reprodukcija, metabolizam, kognicija

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“

EKSTRACELULARNE VEZIKULE IZ MASNOG TKIVA I NJIHOV UTICAJ NA JETRU I MOZAK: NOVA PARADIGMA U METABOLIČKOJ NEUROFIZIOLOGIJI

Dušan Mladenović

DOI: 10.5937/53_SNM25038M

Ekstracelularne vezikule (EV) predstavljaju membranom ograničene nanočestice koje prenose proteine (citokine, membranske proteine, enzime), lipide i nukleinske kiseline između ćelija i regulišu funkcije organa autokrinim, parakrinim i endokrinim dejstvom. Na osnovu veličine i mehanizma nastanka EV se dele na mikrovezikule (150-1000 nm), egzosome (50-150 nm) i apoptotska telašca (1-5 µm). Mikrovezikule nastaju pupljenjem ćelijske membrane, dok egzosome nastaju invaginacijom membrane endozoma. Skoro sve ćelije oslobađaju EV uključujući i ćelije masnog tkiva poput adipocita, makrofaga i endotelne ćelije. EV poreklom iz adipocita regulišu inflamciju, metabolizam i kogniciju direktno ili indirektno posredstvom stimulacije M1 polarizacije makrofaga u masnom tkivu. Retinol-vezujući protein 4, receptor sličan tolu 8 i citokini iz EV podstiču klasičnu aktivaciju makrofaga i stimulišu sintezu interleukina 1 (IL-1) i faktora tumorske nekroze α (TNF- α), koji izazivaju insulinsku rezistenciju (IR). Klasičnu aktivaciju makrofaga dodatno stimuliše mikroRNK 155 (miR-155), dok miR-34a i miR-1224 inhibišu alternativnu aktivaciju makrofaga. MiR, citokini, adipokini i faktori rasta poreklom iz EV doprinose razvoju svih stadijuma steatotične bolesti jetre udružene sa metaboličkom disfunkcijom (engl. metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD). Proinflamatorni citokini, miR-210-3p, miR-29a i miR-222 izazivaju IR sa hiperinsulinemijom, čime stimulišu sintezu masnih kiselina u jetri. Dodatno miR-29a pogoršava steatozu inhibicijom oksidacije masnih kiselina. Hipertrofično masno tkivo takođe sekretuje EV koje inhibišu autofagiju i izazivaju stres endoplazmatskog retikuluma u jetri, što uslovljava progresiju steatoze u steatohepatitis. Transformišući faktor rasta β indukuje aktivaciju hepatičkih zvezdastih ćelija, koje imaju ključnu ulogu u fibrogenezi i razvoju ciroze jetre. MiR-9-3p u sastavu EV iz masnog tkiva gojaznih osoba izaziva kognitivne poremećaje nishodnom regulacijom moždanog neurotrofičkog faktora. Duge neokodirajuće RNK i miR iz masnog tkiva doprinose povećanju apetita u gojaznosti preko inhibicije proopiomelanokortinskih neurona u

hipotalamusu. EV iz masnog tkiva značajno doprinose razvoju metaboličkih poremećaja, inflamacije i IR u gojaznosti i time ostvaruju važnu ulogu u patogenezi MASLD i kognitivnih poremećaja.

Ključne reči: ekstracelularne vezikule, masno tkivo, steatotična bolest jetre udružena sa metaboličkom disfunkcijom, kognitivni poremećaji

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“

JETRA I MOZAK U DIJALOGU: NEUROFIZIOLOŠKE POSLEDICE METABOLOPATIJA

Milena Vesković

DOI: 10.5937/53_SNM25038V

Nealkoholna masna bolest jetre obuhvata spektar oboljenja sa metaboličkom disfunkcijom kao glavnom odlikom, u koji spadaju masna jetra, steatohepatitis, ciroza i fibroza jetre, a predstavljani su jednim terminom - MASLD (eng. Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease). MASLD prevazilazi lokalne hepatične poremećaje, već ima i dalekosežne sistemske posledice na sve organske sisteme, uključujući i centralni nervni sistem. Osovina jetra-mozak funkcioniše kao dinamičan dvosmerni sistem komunikacije posredstvom humoralnih i imunoloških medijatora. U uslovima metaboličke disfunkcije jetre, dolazi do dislipidemije, insulinske rezistencije, oksidativnog stresa i hronične niskostepene inflamacije, što pokreće kaskadu događaja sa neurofiziološkim posledicama.

Iako su kardiometaboličke komplikacije najčešća posledica MASLD, novija istraživanja sve više daju značaj potencijalnim neurološkim posledicama koje uključuju poremećaje kognitivnih funkcija, raspoloženja, neurodegenerativne i cerebrovaskularne bolesti. Hepatična i sistemska inflamacija, poremećena sinteza i metabolizam aminokiselina i disregulacija insulinskog odgovora utiču na neurotransmiterske sisteme i plastičnost sinapsi. Pored toga, mitohondrijalna disfunkcija i oksidativni stres u neuronima doprinose razvoju neuroinflamacije, dok promene u propustljivosti krvno-moždane barijere doprinose lakšem prolasku toksičnih metabolita u moždano tkivo. Kliničke manifestacije mogu varirati od suptilnih kognitivnih deficita i poremećaja pažnje i koncentracije, preko simptoma anksioznosti i depresije, pa sve do encefalopatija u uznapredovalim stadijumima.

Razumevanje neurofizioloških posledica MASLD je od ključnog značaja za rano prepoznavanje ovih poremećaja i blagovremenu intervenciju u cilju sprečavanja njihovog razvoja i pogoršanja. Od posebnog je značaja korigovanje životnih navika u kombinaciji sa farmakološkim terapijama usmerenim na dislipidemiju, insulinsku rezistenciju i oksidativni stres. Sagledavanje MASLD iz ugla neurofiziologije naglašava potrebu za multidisciplinarnim strategijama koje objedinjuju hepatologiju, endokrinologiju i neurologiju u cilju očuvanja mentalnog