

## Wpływ ekspresji genu *SIRT1* na rozwój i terapię zespołu metabolicznego u pacjentów onkologicznych

Impact of *SIRT1* gene expression on the development and treatment of the metabolic syndrome in oncological patients

<sup>1</sup>Joanna Wawryka, <sup>2</sup>Ewa Barg

<sup>1</sup>SKN Endokrynologii, Hematologii i Onkologii, <sup>2</sup>Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>1</sup>Student's Association of Science, Wrocław Medical University, <sup>2</sup>Department of Basic Medical Science, Wrocław Medical University

### Streszczenie

Sirtuiny, produkty ekspresji genu *SIRT*, podzielone zostały na 7 klas zgodnie ze składem aminokwasowym i lokalizacją komórkową. Czynniki te, zwane białkami długowieczności, stanowią grupę deacetylaz histonowych, zależnych od dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD). Na szczególną uwagę zasługuje białko sirtuina 1, która dodatkowo deacetyluje liczne czynniki transkrypcyjne, receptory i enzymy. Poprzez swoje działanie wpływa na zmniejszenie aktywności receptorów glikokortykosteroidowych w organizmie. Produkt ekspresji genu *SIRT1* odpowiada za apoptozę, różnicowanie, starzenie komórek, ponadto wpływa na regulację gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Ma znaczenie kardioprotekcyjne i hipotensyjne. Zmniejsza kumulację tłuszczu i redukuje ryzyko otyłości trzewnej. Zmniejszenie ekspresji genu *SIRT1* predysponuje więc do rozwoju zespołu metabolicznego. Zaburzenia homeostazy sirtuiny 1 obserwujemy także w niektórych chorobach nowotworowych, głównie hormonozależnym raku piersi, jajnika i prostaty, a także w przypadku białaczek i chłoniaków. Komponenty wpływające na aktywację ekspresji genu *SIRT1* lub cząsteczki o biologicznych właściwościach sirtuiny 1 stwarzają nadzieję na terapię metaboliczną cukrzycy typu 2, otyłości, nadciśnienia, dyslipidemii. Analizując pleiotropowy wpływ sirtuiny 1 na liczne szlaki metaboliczne, wydaje się, że szczególnie korzystny efekt suplementacji preparatami zwiększającymi poziom ekspresji genu *SIRT1* mogłoby odnieść pacjenci leczeni z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej z zastosowaniem wysokodawkowanej glikokortykoterapii. Mogłoby to ograniczyć liczne wczesne i późne powikłania leczenia onkologicznego oraz zwiększyć przeżywalność pacjentów.

### Słowa kluczowe:

sirtuina 1, zespół metaboliczny, ostra białaczka limfoblastyczna, gen *SIRT1*, cukrzyca typu 2, otyłość

### Abstract

Sirtuins – products of gene *SIRT* expression have been divided into 7 classes, according to the amino acid composition and location of the cell. Those factors, called longevities proteins, are a group of histone deacetylases, depend on nicotinamide adenine dinucleotide (NAD). Particularly noteworthy is the protein sirtuin 1, which further deacetylates numerous transcription factors, receptors and enzymes. Through its action reduces the activity of glucocorticoid receptors in the body. Products of gene *SIRT1* expression is responsible for apoptosis, differentiation, senescence cells, also affect the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. Cardioprotective and hypotensive impact is also very important. *SIRT1* reduces the accumulation of fat and decreases the risk of visceral obesity. Low gene expression of *SIRT1* therefore predispose to the development of metabolic syndrome. Homeostasis sirtuin 1 disorders can also be observed in certain neoplastic diseases, primarily hormone-dependent breast, ovarian and prostate cancer, as well as it can cause leukemias and lymphomas. Components, activating expression of gen *SIRT1* or a molecule with biological properties sirtuin 1, may have promising impact for treatment of diabetes mellitus type 2, obesity, hypertension, dyslipidemia. Analyzing, the pleiotropic effect of sirtuin 1 and numerous metabolic pathways, appear to be particularly beneficial effect of supplementation molecules increasing the level of expression gene *SIRT1*, in treatment of acute lymphoblastic leukemia with using high-dosing glucocorticosteroid therapy. Which would reduce the number of early and late complications of oncological treatment and increase patient survival. Compound requires further study.

### Key words:

sirtuin 1, metabolic syndrome, acute lymphoblastic leukemia, *SIRT1* gene, diabetes mellitus type 2, obesity

## Wstęp

Sirtuiny, zwane również białkami długowieczności, wpływają na wiele procesów metabolicznych w organizmie. Ze względu na uwarunkowaną genetycznie sekwencję aminokwasową podzielone zostały na 7 klas. Do klasy pierwszej należą białka kodowane przez geny *SIRT 1* do *SIRT3*, do drugiej *SIRT4*, do trzeciej *SIRT5* oraz do czwartej *SIRT 6* i *SIRT7*. Ze względu na lokalizację komórkową i katalizowane procesy wyróżniamy także liczne subklasy. Lokalizację w komórce przedstawiono w tabeli I. Wszystkie białka w fizjologicznym stężeniu przeciwdziałają schorzeniom związanym ze starzeniem się organizmu, zmniejszają ryzyko rozwoju chorób krążenia, cukrzycy lub chorób neurodegeneracyjnych [1]. Należą do grupy deacetylaz histonowych zależnych od dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD), wpływając na poziom acetylacji, biorą więc udział w procesie wyciszania określonych genów. Spośród sirtuin na szczególną uwagę zasługuje sirtuina 1, białko kodowane przez gen *SIRT1* zlokalizowany na chromosomie 10q21.3. Oprócz deacetylazy histonowej posiada ono także wpływ na stopień acetylacji różnych czynników transkrypcyjnych, receptorów oraz enzymów. Bierze udział w procesach proliferacji komórkowej, apoptozy, starzenia, odpowiada za prawidłowy wzrost i metabolizm, naprawę uszkodzonego DNA, stabilność chromosomów oraz odpowiedź na czynniki stresowe [2].

Polimorfizmy tego genu wpływające na ekspresję białka sirtuiny 1 mogą korelować ze zmienną wrażliwością organizmu ludzkiego na rozwój schorzeń zespołu metabolicznego nie tylko pod wpływem czynników genetycznych, ale także środowiskowych. Wpływ ekspresji genu *SIRT1* na zaburzenia związane z zespołem metabolicznym przedstawiono w tabeli II.

## Rola ekspresji genu *SIRT1* w rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej

Jednym z zaburzeń występujących w zespole metabolicznym jest insulinooporność, prowadząca w konsekwencji do pełnoobjawowej cukrzycy typu 2. Sirtuina 1 w organizmie ludzkim gromadzi się głównie i oddziałuje na metabolizm takich tkanek i narządów, jak trzustka, wątroba, tkanka tłuszczowa, mięśnie szkieletowe, serce oraz naczynia krwionośne. W trzustce wzrost ekspresji genu *SIRT1* wpływa na wzrost wydzie-

lania insuliny endogennej, nie obniżając jednak potencjału rezerw ustrojowych tego hormonu. Działa ochronnie wobec wysp  $\beta$ . Wysokie stężenie białka sirtuiny 1 w tkance wpływa na zwiększenie wrażliwości receptorów insuliny, wzrost absorpcji glukozy i zmniejszenie insulinooporności [3]. Sirtuina 1 dzięki właściwościom deacetylazy receptorów glikokortykosterydowych obniża ich aktywność, co zmniejsza hiperglikemizujące działanie glikokortykosterydów na organizm [4]. Ekspresja genu *SIRT1* wpływa na receptory aktywatorów proliferatorów peroksysomów PGC1 $\alpha$  oraz PPAR $\alpha$ , a także na czynniki transkrypcyjne, jak FOXO1 (*forkhead box O1*), CRTC2 (*CREB regulated transcription coactivator 2*). W wątrobie wywołuje to zwiększenie glukoneogenezy i spadek intensywności procesów glikolitycznych. W tkance tłuszczowej zwiększa się wydzielanie adiponektyny oraz aktywność procesów oksydacji kwasów tłuszczowych. W mięśniach szkieletowych sirtuina 1 stymuluje biogenezę mitochondrialną, wpływa na zwiększenie absorpcji glukozy oraz wzrost wrażliwości receptorów insuliny. Niemal we wszystkich tkankach organizmu działa przeciwapalnie i redukuje procesy wolnorodnikowe, co w konsekwencji pomaga normalizować gospodarkę węglowodanową organizmu. Sun i wsp. wykazali, że zastosowanie inhibitora nikotynoamidowego zmniejszającego ekspresję genu *SIRT1* wpłynęło na znaczny wzrost stężenia glukozy na czczo [5]. Odwrotnie w innych badaniach, wprowadzenie molekularnych aktywatorów ekspresji genu *SIRT1* u myszy wpłynęło na złagodzenie insulinooporności, obniżenie hiperglikemii i zwiększenie przeżywalności wśród osobników badanych w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno w przypadku otyłości genetycznej, jak i indukowanej dietą [6]. Stwarza to nadzieję na terapię metaboliczną cukrzycy typu 2 z zastosowaniem substancji o biologicznej aktywności białka sirtuiny 1. Ponadto Bordone i wsp. podkreślają, że podobną odpowiedź metaboliczną, związaną z obniżeniem hiperglikemii i insulinooporności, prawidłowym stężeniem insuliny i glukozy na czczo w organizmie, obserwować można u myszy z naturalnie odpowiednim poziomem sirtuiny 1, u myszy transgenicznych lub w przypadku zastosowania diety niskokalorycznej, która również indukuje ekspresję genu *SIRT1* [7]. Naturalny poziom ekspresji genu *SIRT 1* w organizmie ludzkim uwarunkowany jest odpowiednim polimorfizmem tego genu. Poszukuje się więc obecnie tych występujących najczęściej w populacji i jednocześnie predysponujących do zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz odpowiadają-

**Tabela 1.** Lokalizacja komórkowa określonych klas produktów genu *SIRT*  
**Table 1.** Location Cellular certain classes of gene products *SIRT*

SIRT	Lokalizacja komórkowa Cell location		
	Jądro Nucleus cell	Mitochondrium Mitochondrion	Cytoplazma Cytoplasm
	<ul style="list-style-type: none"><li>• SIRT1</li><li>• SIRT6</li><li>• SIRT7</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SIRT4</li><li>• SIRT5</li><li>• SIRT6</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SIRT2</li></ul>

**Tabela 2.** Wpływ ekspresji genu *SIRT1* na zaburzenia związane z zespołem metabolicznym  
**Table 2.** Effect of expression of the *SIRT1* gene disorders associated with metabolic syndrome

Zespół metaboliczny/Metabolic syndrom			
Cukrzyca typu 2 Diabetes mellitus	Dyslipidemia Dyslipidemia	Otyłość Obesity	Nadciśnienie Hipertension
<p>➤ Wzrost /increase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insulinooporność tkankowa tissue insulin resistance</li> <li>• degeneracja komórek β trzustki degeneration of pancreatic β cells</li> <li>• procesy zapalne inflammatory processes</li> <li>• glikoliza wątrobowa hepatic glycolysis</li> <li>• poziom glikemii na czczo fasting blood glucose</li> </ul>	<p>➤ Wzrost /increase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• triglicerydy triglycerides</li> <li>• stężenie LDL-C level of LDL-C</li> <li>• procesy zapalne inflammatory processes</li> <li>• hipoksja tkankowa tissue hypoxia</li> <li>• rozwój miażdżycy the development of atherosclerosis</li> </ul>	<p>➤ Wzrost /increase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ilości głównie trzewnej tkanki tłuszczowej – zwiększony obwód pasa amount of mainly visceral fat – increased waist circumference</li> </ul>	<p>➤ Wzrost /increase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• procesy zapalne śródbłonka naczyniowego inflammatory processes vascular endothelial</li> <li>• rozwój miażdżycy the development of atherosclerosis</li> <li>• uszkodzenie przeciążeniowe serca overload heart failure</li> <li>• wazookluzja: zakrzepy, zatory pattern occlusion: blood clots, congestion</li> </ul>
<p>➤ Spadek /decrease</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• glukoneogeneza gluconeogenesis</li> <li>• oksydacja kwasów tłuszczowych oxidation of fatty acids</li> <li>• lipoliza lipolysis</li> </ul>	<p>➤ Spadek /decrease</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oksydacja kwasów tłuszczowych oxidation of fatty acids</li> <li>• wydzielanie adiponektyny adiponectin secretion</li> <li>• lipoliza lipolysis</li> <li>• stężenia HDL-C level of HDL-C</li> </ul>	<p>➤ Spadek /decrease</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• produkcja endogennego NO, production of endogenous NO</li> <li>• procesy regeneracyjnych śródbłonka naczyniowego regenerative processes of vascular endothelial</li> <li>• angiogeneza angiogenesis</li> </ul>	

SIRT1  
↓

cych za rozwój cukrzycy typu 2. Wczesne ich wykrycie ułatwiłoby bowiem wprowadzenie odpowiedniej profilaktyki i wzmożonej kontroli glikemii wśród zagrożonych tą chorobą osób. Udowodniono u pacjentów z cukrzycą, w porównaniu z grupą kontrolną, że homozygotyczność TT w allelu rs12778366 wywiera wraz z mutacjami w obrębie mt-ND3, PGC1α i UCP2 efekt kumulacyjny predysponujący do zaburzeń funkcjonowania trzustki i insulinooporności [8]. Potwierdzono także związek występowania cukrzycy typu 2 u homozygot AA w allelu rs10509291 genu *SIRT1* [9, 10].

### Rola ekspresji genu *SIRT1* w rozwoju zaburzeń gospodarki lipidowej

Zaburzenia gospodarki lipidowej stanowią ważną składową zespołu metabolicznego. W rozpoznaniu schorzenia ocenie podlega stężenie triglicerydów oraz poziom HDL-cholesterolu.

Białko sirtuina 1 bezpośrednio wpływa na metabolizm tkankowy lipidów. W wątrobie oddziałuje głównie na transkrypcję receptorów aktywatorów proliferatorów peroksysomów PGC1α i PPARα oraz na receptor jądrowy LXR (*liver X receptor*), zwiększając oksydację kwasów tłuszczowych oraz regulując homeostazę cholesterolu. W tkance tłuszczowej natomiast wpływają na transkrypcję PPARγ oraz FOXO1 indukuje lipolizę, oksydację kwasów tłuszczowych, wydzielanie adiponektyny. Zmniejszeniu ulega także proces zapalny, niedotlenienie i infiltracja makrofagów. Proces deacetylacji receptorów glikokortykosteroidowych oraz zmniejszenia ich aktywności odgrywa także rolę w regulacji gospodarki lipidowej. Oddziałuje też pozytywnie zarówno na homeostazę triglicerydów, jak i cholesterolu [4]. Li i wsp. w badaniach na myszach transgenicznym wykazali, że wyciszenie genu *SIRT1* i zmniejszenie jego ekspresji bezpośrednio wpłynęło na gospodarkę lipidową w wątrobie zależną od receptora LXR. Manifestowało się to zwiększoną kumulacją cholesterolu w wątrobie, zwiększeniem poziomu triglicerydów

w ustroju oraz obniżeniem poziomu HDL-cholesterolu [10]. Zwiększona ekspresja genu *SIRT1* w tkance tłuszczowej redukuje proces adipogenezy i zmniejsza akumulację triglicerydów. Interakcja pomiędzy sirtuiną 1 oraz receptorem SMART (*nuclear receptor co-repressor 1-silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptor*) zwiększa mobilizację i redukcję tkanki tłuszczowej. Podobnie jak w przypadku zaburzeń gospodarki węglowodanowej, także w przypadku metabolizmu lipidów dostrzega się korelację częstszego występowania określonych polimorfizmów genu *SIRT1* i zwiększonego stężenia triglicerydów oraz zaburzeń homeostazy cholesterolu w organizmie. Opisano zależność pomiędzy polimorfizmem genu *SIRT1*:rs7069102 i rs2273773 a nieprawidłowym metabolizmem cholesterolu u pacjentów japońskich [11].

## Rola ekspresji genu *SIRT1* w rozwoju otyłości

Otyłość prosta, rozumiana jako patologiczna, i skrajnie duża masa ciała u danego osobnika w porównaniu z populacją ogólną mogą wynikać z uwarunkowań genetycznych oraz długotrwałego nadmiernego odżywiania. Otyłość może być też wtórna do innych chorób, zaburzeń o charakterze endokrynologicznym, neurologicznym lub psychicznym. Na nagromadzenie nadmiernej ilości tkanek ciała bezpośredni wpływ wywierają zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej w organizmie, które wiążą się ze zmiennym stężeniem sirtuiny 1. Zwiększa ona ekspresję kompleksu transkrypcyjnego FOXO1-C/EBP $\alpha$ , który stymuluje wydzielanie adiponektyny. Bordone i wsp. badając transgeniczne myszy z nadekspresją genu *SIRT1*, zauważyli, że zwiększone stężenie adiponektyny koreluje ze zmniejszoną kumulacją tkanki tłuszczowej w organizmie oraz zwiększoną jej utratą w porównaniu z grupą kontrolną [7]. Produkt genu *SIRT1* posiada funkcję deacetylazy nie tylko wobec czynników transkrypcyjnych i receptorów, ale także wobec enzymów. W ustroju odpowiada za deacetylację karboksylazy CoA. Zwiększa też aktywność lipazy (ATGC, *adipose triglyceride lipase*) w tkance tłuszczowej, co znacznie przyspiesza jej metabolizm i redukcję. W przypadku wystąpienia zmutowanego, nieaktywnego białka sirtuiny 1 obserwujemy akumulację tłuszczu w organizmie oraz zwiększoną insulinooporność. Zmniejszenie wychwytu glukozy przez tkankę tłuszczową spowodowane jest dysregulacją translokacji na powierzchnię komórek transporterów GLUT4, zmniejszeniem fosforylacji kinaz c-Jun oraz seryny na receptorze insulinowym (IRS-1, *insulin receptor substrate*). U osób zmagających się z otyłością poszukuje się więc określonych polimorfizmów genu *SIRT1*. W badaniu dorosłych osób z BMI >40 kg/m<sup>2</sup> i dzieci BMI >97 percentyla stwierdzono wysoką korelację występowania polimorfizmu rs33957861 i otyłości w porównaniu z grupą kontrolną [12]. W innym badaniu wśród otyłych dzieci stwierdzono wysoką częstość występowania allelu GG i AG w rs7895833 w porównaniu do AA w grupie kontrolnej [13]. Warto też zauważyć, że w przypadku tych określonych zmian genetycznych u osób poddanych badaniu obserwujemy głównie otyłość trzewną, charakterystyczną dla

insulinooporności bądź zaburzeń regulacji hormonów glikokortykosterydowych.

## Rola ekspresji genu *SIRT1* w rozwoju nadciśnienia

Kolejną składową zespołu metabolicznego jest nadciśnienie. Białko sirtuina 1 ma wpływ zarówno wazo-, jak i kardioprotekcyjny. W naczyniach krwionośnych obecna jest deacetylaza takich czynników, jak LKB1 (*liver kinase B1*), FOXO, NF $\kappa$ B (*transcription nuclear factor  $\kappa$ B*) oraz p53. Wpływa także na funkcję eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*). W efekcie wywiera pozytywny efekt na komórki śródbłonna, stymulując procesy regeneracyjne. Redukuje stan zapalny i chroni przed niekorzystnym działaniem wolnych rodników tlenowych. Zmniejsza kumulację lipidów i cholesterolu, hamując ryzyko powikłań miażdżycowych związanych z nadmierną sztywnością naczyń oraz wazookluzyjnych. Stymuluje proliferację mięśni gładkich i angiogenezę w warunkach niedotlenienia. Zapobiega procesom starzenia. Dzięki aktywacji eNOS i produkcji wazodylatacyjnego endogenego NO (nadtlenku azotu) obniża ciśnienie tętnicze krwi. Wszystko zmniejsza obciążenie wstępne i następcze serca, chroni przed hipertrofią, a więc wywiera również efekt kardioprotekcyjny. Zang i wsp. stwierdzili, że nadekspresja genu *SIRT1* w naczyniach krwionośnych w przypadku diety wysokotłuszczowej chroni śródbłonek naczyniowy przed uszkodzeniem jego funkcji wazodylatacyjnej oraz wpływa przeciwmiażdżycowo [14]. Przeciwnie transgeniczny nokaut genetyczny genu *SIRT1* znacznie ogranicza obniżenie ciśnienia tętniczego w organizmie, zależne od acetylocholino i endogenego NO. Inni badacze wykazali, że restrykcja żywienia i dieta niskokaloryczna wzmagają ekspresję genu *SIRT1*, a tym samym zwiększa się ilość eNOS w śródbłonku naczyniowym oraz stymulowana jest biogeneza mitochondrialna [15]. Zmienność polimorfizmów genu *SIRT1* wpływa na genetycznie uwarunkowaną predyspozycję do rozwoju nadciśnienia i chorób układu krążenia występujących w grupie schorzeń zespołu metabolicznego. W badaniach populacji japońskiej stwierdzono, że homozygotyczność GG w allelu rs7069102 koreluje ze zwiększoną skłonnością do rozwoju nadciśnienia i otyłości [16]. Polimorfizm CCrs2273773 również wiąże się ze wzrostem ryzyka nadciśnienia [16].

## Ekspresja genu *SIRT1* a rozwój procesów nowotworowych

Najlepiej dotąd poznany jest wpływ ekspresji genu *SIRT1* na nowotwory hormonozależne, a więc te których rewelatorami mogą być zaburzenia związane z zespołem metabolicznym. Białko sirtuina 1 oddziałuje na receptory glikokortykosterydowe, mineralokortykoidowe, androgenowe, estrogenowe i progesteronowe poprzez różne mechanizmy molekularne. Działa jako regulator czynników transkrypcyjnych, deacetylaza hitonowa w miejscach promotorowych genów, poprzez deacetylację

samych receptorów steroidowych lub modyfikację szlaków ich odpowiedzi komórkowej, głównie w mechanizmie fosforylacji. Naturalnym ligandem i aktywatorem receptora sterydowego jest właściwa dla niego cząsteczka hormonu. Zaburzenia odpowiedzi na tym szlaku prowadzić mogą do rozwoju raka piersi, jajnika, prostaty, ale również białaczki i chłoniaka. Fizjologicznie sirtuina 1 hamuje transkrypcję genów receptora estrogenowego i androgenowego, zmniejszając ich liczbę na powierzchni komórek. Brak stymulacji proliferacji działa ochronnie, przeciwnowotworowo. Podobnie deacetylując receptory glikokortykosterydowe i minaralokortykoidowe hamuje ich funkcję. Ekspresja genu *SIRT1* zależy natomiast od takich czynników, jak E2F1, FOXO3a i p53. Działają one jednak prawdopodobnie na zasadzie pętli zwrotnej, wzrost stężenia białka p53 w komórce stymuluje transkrypcję genu *SIRT1*, którego produkt naprawia uszkodzone DNA i odpowiada za stabilność chromosomalną. Mutacja w obrębie białka supresorowego p53 lub jego usuwanie z komórki powoduje zmniejszenie stężenia sirtuiny 1. Jednak nadekspresja genu *SIRT1* deacetyluje i inaktywuje białko p53, prawdopodobnie aktywując też mechanizmy oporności wielolekowej [17]. Sirtuina 1 pozostaje w ścisłym związku zarówno z czynnikami naprawy DNA, jak Ku70, jak i z białkami proapoptotycznymi, m.in. BAX. Ze względu na bardzo złożoną funkcję z punktu widzenia onkologicznego istotną wydaje się ścisła homeostaza stężenia produktu genu *SIRT1*. Pfluger i wsp. wykazali właściwości przeciwnowotworowe sirtuiny 1 szczególnie w stosunku do nowotworów związanych z wiekiem oraz nowotworów wątroby występujących w zespole metabolicznym [18]. Istnieją jednak też prace sugerujące, że w przypadku zwiększonej kumulacji białka sirtuiny 1 w organizmie może ona wykazywać właściwości promujące wzrost guza [19].

## Podsumowanie – możliwości terapeutyczne

Analizując złożony mechanizm molekularny produktu genu *SIRT1* i liczne implikacje kliniczne z niego wynikające, można zauważyć prawdopodobny wpływ sirtuiny 1 na transformację, progresję, leczenie, rekonwalescencję i lepszy komfort życia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). Zaburzenia homeostazy sirtuiny 1 w ustroju mogą być związane lub predysponować do rozwoju ALL [20]. Leczenie ALL u dzieci od roku 2002 w Europie prowadzono według protokołu ALL-IC, w którym wysokodawkowana terapia glikokortykosterydami stosowana jest w indukcji remisji oraz leczeniu reindukcyjnym po konsolidacji remisji. Zarówno w trakcie, jak i po leczeniu u części pacjentów obserwujemy liczne następstwa terapii glikokortykosterydowej, ciężkie infekcje, hepatopatie, biegunki, nudności i wymioty. Występują także zaburzenia endokrynologiczne, krążeniowe, krzepliwości i metaboliczne. W trakcie leczenia indukcyjnego u pacjentów najczęściej stwierdzane są: hiperglikemia, wzrost ciśnienia tętniczego i zaburzenia lipidowe. Występują one zazwyczaj przejściowo i zwykle ustępują w momencie przerwania leczenia glikokortykosterydami. Mogą stanowić jednak czynnik predykcyny rozwoju zespołu

metabolicznego w przyszłości [21]. Sugerować to może genetyczne predyspozycje części pacjentów z ALL, które nie tylko pogarszają efekt leczenia onkologicznego, ale także mogą wywoływać negatywne implikacje w dalszym życiu. Sirtuina 1 bierze udział w regulacji gospodarki węglowodanowej, lipidowej, wpływa wazodylatacyjnie, obniżając ciśnienie tętnicze, działa przeciwzapalnie, a prawidłowa homeostaza zmniejsza ryzyko niektórych chorób nowotworowych. Prawidłowe stężenie sirtuiny 1, zmniejszając aktywność receptorów glikokortykosterydowych przez deacetylację, działa ochronnie. Obecność polimorfizmów genu *SIRT1* może powodować występowanie opisywanych zaburzeń [22].

Preparat farmakologiczny aktywujący transkrypcję genu *SIRT1*, bądź o biologicznej aktywności sirtuiny 1, wydaje się obiecującym środkiem w terapii omówionych schorzeń [23]. Resveratrol (3,5,4 – trihydroksystilbene) to polifenolowy składnik, który został wyizolowany z winogron i czerwonego wina, aktywując ekspresję genu *SIRT1*. W wielu badaniach udowodniono jego korzystny efekt w leczeniu schorzeń zespołu metabolicznego. Timmers i wsp. podając otyłym mężczyznom przez 30 dni doustnie 150 mg/dobę preparatu resveratrol, stwierdzili zmniejszenie insulinooporności, spadek poziomu triglicerydów we krwi oraz obniżenie akumulacji lipidów w wątrobie, a także aktywację szlaku AMPK/SIRT1 w mięśniach szkieletowych [23]. Brasnyo podając 10 mg resveratrolu na dobę również potwierdził wzrost wrażliwości organizmu na insulinę i zmniejszenie poziomu reakcji wolnorodnikowych oraz stresu oksydacyjnego [24]. Istnieją jednak badania, które nie potwierdzają metabolicznego wpływu resveratrolu na zmniejszanie insulinooporności, bowiem po podaniu wysokich dawek 500 mg preparatu na dobę otyłym mężczyznom nie uzyskano oczekiwanego efektu [25]. Pierwotnie uważano, że resveratrol w sposób allosteryczny aktywuje ekspresję genu *SIRT1*, dziś wiemy, że mechanizm nie jest tak oczywisty. Park i wsp. postulują wzrost transkrypcji genu *SIRT1* po zastosowaniu resveratrolu poprzez szlak AMPK, zahamowanie aktywności fosfodiesterazy 2 i nagromadzenie cAMP w komórkach [26]. Jest to jednak tylko jedna z hipotez wymagająca dalszych badań. Innymi syntetycznymi aktywatorami genu *SIRT1* są preparaty SRT1720 i SRT2379, które również wpływają na obniżenie poziomu glukozy na czczo i wzrost wrażliwości na insulinę. W badaniach stwierdzono pozytywny efekt metaboliczny wywierany przez SRT1720 na tkankę tłuszczową, mięśnie szkieletowe i wątrobę [6]. Podobne działanie SRT2379 potwierdzono u otyłych myszy [27]. Ze względu na liczne skomplikowane mechanizmy metaboliczne oddziałujące na siebie wzajemnie i plejotropowe działanie sirtuiny 1 i genu *SIRT1* wymagają one dalszych badań.

Nowe możliwości terapeutyczne ważne są szczególnie dla ludzi predysponowanych do opisywanych zaburzeń związanych z polimorfizmem genu *SIRT1*. Preparaty zwiększające produkcję sirtuiny 1 szczególnie skuteczne mogłyby okazać się w przypadku pacjentów chorujących na ALL. Mogłyby one zmniejszyć niekorzystne konsekwencje metaboliczne wysokodawkowanej terapii glikokortykosterydowej, a tym samym poprawić skuteczność terapii onkologicznej i zwiększyć komfort życia pacjentów.

## Piśmiennictwo

1. Frye R. *Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins*. Biochem Biophys Res Commun. 2000;273(2):793-798.
2. Finkel T, Deng C, Mostoslavsky R. *Recent progress in the biology and physiology of sirtuins*. Nature. 2009;460(7255):587-591.
3. Liang F, Kume S, Koya D. *SIRT1 and insulin resistance*. Nat Rev Endocrinol. 2009;5(7):367-373.
4. Whittle J, Powell M, Popov V et al. *Sirtuins, nuclear hormone receptor acetylation and transcriptional regulation*. Trends Endocrinol Metab. 2007;18(9):356-364.
5. Sun C, Zhang F, Ge X et al. *SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B*. Cell Metab. 2007;6(4):307-319.
6. Milne J, Lambert P, Schenk S et al. *Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes*. Nature. 2007;450(7170):712-716.
7. Bordone L, Cohen D, Robinson A et al. *SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction*. Aging Cell. 2007;6(6):759-767.
8. Rai E, Sharma S, Kaul S et al. *The Interactive Effect of SIRT1 Promoter Region Polymorphism on Type 2 Diabetes Susceptibility in the North Indian Population*. PLoS ONE 7(11):e48621.
9. Junfeng H, Meilin W, Qianqian W et al. *Association of Genetic Variants of SIRT1 With Type 2 Diabetes Mellitus*. Gene Expression, 2015;16:177-185.
10. Li X, Zhang S, Blander G et al. *SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR*. Mol Cell. 2007;28(1):91-106.
11. Shimoyama Y, Mitsuda Y, Tsuruta Y et al. *SIRTUIN 1 gene polymorphisms are associated with cholesterol metabolism and coronary artery calcification in Japanese hemodialysis patients*. J Ren Nutr. 2012;22(1):114-119.
12. Clark S, Falchi M, Olsson B et al. *Association of Sirtuin 1 (SIRT1) Gene SNPs and Transcript Expression Levels with Severe Obesity*. Obesity (Silver Spring), 2012; 20(1):178-185.
13. Kilic U, Gok O, Elibol-Can B et al. *SIRT1 gene variants are related to risk of childhood obesity*. Eur J Pediatr. 2015;174(4):473-479.
14. Zhang Q, Wang Z, Chen H et al. *Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. Cardiovasc Res. 2008;80(2):191-199.
15. Nisoli E, Tonello C, Cardile A et al. *Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS*. Science. 2005;310(5746):314-317.
16. Shimoyama Y, Suzuki K, Hamajima N, Niwa T. *Sirtuin 1 gene polymorphisms are associated with body fat and blood pressure in Japanese*. Transl Res. 2011;157(6):339-347.
17. Bouras T, Fu M, Sauve A et al. *SIRT1 deacetylation and repression of p300 involves lysine residues 1020/1024 within the cell cycle regulatory domain 1*. J Biol Chem. 2005;280(11):10264-10276.
18. Pfluger P, Herranz D, Velasco-Miguel S et al. *Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(28):9793-9798.
19. Ota H, Tokunaga E, Chang K et al. *Sirt1 inhibitor, Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells*. Oncogene. 2006;25(2):176-185.
20. Moore R, Dai Y, Faller D. *Sirtuin 1 (SIRT1) and steroid hormone receptor activity in cancer*. J Endocrinol. 2012;213(1):37-48.
21. Gurney J, Ness K, Sibley S et al. *Metabolic Syndrome and Growth Hormone Deficiency in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*. W: Wiley InterScience, 2006;107(6):1303-1312.
22. Kitada M, Kume S, Kanasaki K et al. *Sirtuins as possible drug targets in type 2 diabetes*. Curr Drug Targets. 2013;14(6):622-636.
23. Timmers S, Konings E, Bilet L et al. *Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans*. Cell Metab. 2011;14(5):612-622.
24. Brasnyó P, Molnár G, Mohás M et al. *Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients*. Br J Nutr. 2011;106(3):383-389.
25. Poulsen M, Vestergaard P, Clasen B et al. *High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition*. Diabetes. 2013;62(4):1186-1195.
26. Park S, Ahmad F, Philp A et al. *Resveratrol Ameliorates Aging-Related Metabolic Phenotypes by Inhibiting cAMP Phosphodiesterases*. Cell. 2012;148(3):421-433.
27. Yoshizaki T, Schenk S, Imamura T et al. *SIRT1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010;298(3):419-428.