

Inmunología para el médico general

El adipocito y la respuesta inmune

Gloria Bertha Vega Robledo

Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM.

El tejido adiposo, reconocido como un órgano endocrino dinámico, está relacionado estrechamente con el almacenamiento de energía. La secreción de una gran variedad de proteínas le permite participar además, de manera importante, en: regulación del apetito, metabolismo, reproducción, coagulación y función cardiovascular.

Actualmente puede ser considerado además como un órgano inmune, ya que constituye el sitio primario de inflamación en obesidad y secreta una gran cantidad de factores participantes en la respuesta inmune.

La acción del tejido adiposo, en términos de sus capacidades metabólicas, es heterogénea; así, se ha visto que existen variaciones importantes en su actividad, dependientes del sitio de depósito, que puede ser: subcutáneo (80%) o visceral (20%). El depósito visceral tiene adipocitos de menor tamaño, está más vascularizado, con mayor inervación simpática y gran número de receptores β adrenérgicos, lo que le confiere mayor actividad y relación con la patología asociada con la obesidad.

En el humano hay dos tipos de tejido adiposo:

- **Marrón o pardo.** Predomina en recién nacidos y roedores. Todas sus células grasas, al igual que sus vasos sanguíneos tienen inervación simpática. Su coloración se atribuye a la gran cantidad de mitocondrias, que se distinguen por expresar numerosas proteínas desacoplantes (UCP) inductoras de una fosforilación oxidativa desacoplada que produce dispersión de energía en forma de calor. Es el responsable de la termogénesis.
- **Blanco.** Sitio de almacenamiento de grasa y secreción de moléculas. Regula células localmente y a distancia, a través de un complejo de señales: auto, para y endocrinas, que influyen en la respuesta de muchos tejidos (páncreas, hígado, músculo, riñón, endotelio, hipotálamo, sistema inmune).

La síntesis molecular se altera si la masa de tejido adiposo blanco aumenta, lo que origina que en la obesidad se presente una respuesta inflamatoria crónica con aumento de citocinas y proteínas de fase aguda p. ej. proteína C reactiva. El tejido adiposo puede incrementarse por crecimiento:

- **Hipertrófico.** Aumento del tamaño de las células existentes.

- **Hiperplásico.** Aumento en el número de adipocitos por diferenciación de preadipocitos. En este proceso participan factores de transcripción, uno de ellos es el receptor nuclear activador de la transcripción de los peroxisomas gamma, activado por ácidos grasos.

El tejido adiposo incluye una colección de células bien organizadas, que comparten algunas de sus funciones, lo que constituye un ejemplo de la sincronización metabólico-inmunidad, existente en este tejido.

Estirpes celulares del tejido adiposo:

Fibroblastos. Además de secretar colágena, para la reparación de tejidos y la cicatrización, estas células tienen la capacidad de desplazarse y secretar citocinas: inflamatorias (IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral -FNT-), quimioattractantes (IL-8), antivirales (interferón -IFN- b y g), participantes en la producción de eosinófilos (IL-5), de granulocitos (G-CSF) y de plaquetas (IL-11).

Macrófagos. Células derivadas del monocito. Fagocitan, procesan al antígeno (lo convierten en pequeños péptidos) y lo presentan al linfocito, con lo que establecen el vínculo entre la inmunidad natural o innata y la adquirida o facultativa. Secretan una gran cantidad de citocinas, entre otras: inflamatorias (IL:1, 6 y FNT), quimioattractantes (IL-8), estimulantes hematopoyéticos (IL-3, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos -GM-CSF-), inductoras de respuesta TH1 (IL:12, 18) o TH2 (IL:4, 10), antiinflamatorias y reguladoras de la angiogénesis y la cicatrización (factor transformante del crecimiento -TGF-).

Tienen la capacidad de almacenar lípidos, las llamadas células espumosas, constituyentes primarios de las placas ateroscleróticas, son un ejemplo de lo anterior. Expresan además, algunos genes del adipocito p. ej. el de proteína unidora de ácidos grasos.

Preadipocitos. Son altamente fagocíticas y pueden diferenciarse, además, en células similares al macrófago.

Adipocitos. Células secretoras endocrinas, que ejercen además, una potente actividad fagocítica y bactericida.

Su diámetro varía de 20 a 200 μm . Para almacenar lípidos, es capaz de aumentar su diámetro hasta 20 veces. Exprese receptores carroñeros o scavenger que fagocitan lípidos y tipo Toll (TLR) que median la fagocitosis de microorganismos. La actividad bactericida se ve favorecida por la

generación de las especies reactivas del oxígeno y de óxido nítrico. Regula el metabolismo de lipoproteínas y secreta lípidos bioactivos y citocinas y adipocinas.

La fracción del estroma vascular del tejido adiposo incluye también linfocitos, células endoteliales y del estroma.

El tejido linfoide anatómicamente está muy cercano al tejido adiposo, lo que genera un microambiente que ayuda al sistema inmune a responder; los dos tejidos interactúan localmente a través de mediadores comunes como las citocinas y adipocinas.

Adipocinas y citocinas: Leptina, adiponectina, resistina, visfatina, vaspina, adiposina, hepcidina, IL:1, 2, 6, 8, 10, 18, FNT, IFN γ , TGF β .

- **Leptina.** Pertece a la familia de citocinas de larga cadena helicoidal y es estructuralmente similar a IL-1.

Se origina en el tejido adiposo perinodal o de nódulos linfáticos, sitio donde activa macrófagos, induce la secreción de proteínas de fase aguda y dirige la respuesta de T a TH1.

Al ser secretada por la mucosa gástrica no se degrada totalmente, por lo que llega al intestino, activa y ejerce en él una función dual: favorece la absorción de moléculas glico-proteicas y puede actuar como un mediador de la inflamación intestinal. También participan en su producción las neuronas, la placenta, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos TH1.

Los lipopolisacáridos bacterianos, las citocinas inflamatorias o el ingreso de alimento en el organismo que aumenta la glucosa circulante, inducen un aumento de insulina, la que a su vez estimula la producción de leptina. Como resultado, el aumento de leptina inhibe a la insulina y disminuye el apetito.

Si hay deprivación de alimento, la leptina disminuye el gasto metabólico para conservar la energía necesaria para los órganos vitales, lo que permite al individuo sobrevivir en condiciones adversas. Participa además, en termogénesis, hematopoyesis, formación de hueso, angiogénesis, y respuesta inmune.

La leptina disminuye con el ayuno, y bajan su expresión, la testosterona y las hormonas tiroideas. Puede haber deficiencia congénita por mutaciones del gen ObR, asociada a inmunodeficiencia celular y atrofia del timo. En esta entidad, el tratamiento con leptina recombinante es muy satisfactorio.

La deficiencia de leptina se manifiesta por: obesidad, hiperfagia, hiperinsulinemia, hipogonadismo y disminución de la inmunidad celular.

En la deficiencia de leptina, la disminución en la activación del receptor en el hipotálamo, aumenta la producción del neuropéptido Y (NPY) posible responsable de la hiperfagia, la obesidad y los cambios neuroendocrinos que se observan en la hipoleptinemia.

La leptina se encuentra en mayor concentración en la mujer que en el hombre y aumenta en procesos asociados a inflamación como: infección, diabetes, asma, endometriosis, hepatitis no alcohólica, inflamación pulmonar crónica, enfermedad de Graves.

En elevadas cantidades propicia enfermedades autoinmunes, lo que podría deberse a su capacidad para activar macrófagos, disminuir células T supresoras (CD4CD25) e inducir respuesta de linfocitos TH1, así como a la inhibición de la apoptosis que ejerce sobre monocitos, eosinófilos y linfocitos T.

- **Adiponectina.** Es sintetizada por el adipocito del tejido visceral y se encuentra elevada en la circulación, aproximadamente 1,000 veces más que otros péptidos hormonales, pero no cruza la barrera hemato-encefálica. Su producción es estimulada por la insulina, el IGF-1 (Insulin Growth Factor) y LRH-1 (Liver Receptor Homolog -1), e inhibida por FNT, resistina, grelina y corticoides.

La molécula tiene un tallo tipo colágena y una estructura globular terminal. Al circular en complejos, esta citocina actúa principalmente como antiinflamatoria (bloquea moléculas de adherencia, inhibe la producción de citocinas inflamatorias y estimula la producción de IL.10). Por el contrario, en su forma globular, puede ejercer un efecto pro-inflamatorio (induce al macrófago a producir citocinas inflamatorias). La adiponectina evita la transformación del macrófago en célula espumosa, al inhibir la expresión del receptor scavenger y de la enzima (Ac-coenzima A, colesterol aciltransferasa) responsable del almacenaje de lípidos en esta célula. Se le atribuye una función de protección vascular.

Disminuye en obesidad y sus niveles bajos se asocian con resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia y ateroesclerosis.

- **Resistina.** Es secretada por adipocitos en roedores y por macrófagos del tejido adiposo en humanos. Disminuye en ayuno y aumenta con el alimento; la glucosa aumenta el gen de la resistina y lo disminuye el IGF1, ocasiona resistencia a la insulina en ratones; participa en inflamación y disminuye HDL. En el humano no se ha precisado su función.

- **Visfatina.** La secreta los adipocitos viscerales y es idéntica a una citocina identificada hace más de una década como factor estimulador de colonias de linfocitos B; inhibe la apoptosis de neutrófilos activados y se ha asociado a enfermedades inflamatorias. Mimetiza a la insulina, se puede unir y activar a sus receptores y disminuye la glucosa circulante en ratones. Estudios recientes, lo perfilan como un factor regulador de la respuesta inmune con propiedades proinflamatorias.

- **Vaspina.** Inhibe la inflamación, la actividad del complemento y la angiogénesis.

- **Adipsina o factor D del complemento.** Proteasa que participa como primera enzima en la activación de la vía alterna del complemento. Puede incrementarse en obesidad y al aumentar la insulina o los glucocorticoides.
 - **Hepcidina.** Péptido antimicrobiano, impide la absorción del fierro por el enterocito y su liberación por el macrófago. La deprivación de fierro circulante evita que llegue a las bacterias, lo que limita su replicación; si la enfermedad se prolonga, puede haber anemia asociada a infección o inflamación.
 - **Apelina.** Está involucrada en la función cardiovascular, aumenta la contractilidad cardiaca y disminuye la presión arterial. Regula la ingestión de alimentos, pero los estudios al respecto aún son contradictorios.
 - **Citocinas.** IL-1, 2, 4, 6, 10, 18, FNT, IFN γ y TGF β . La IL-2 induce preponderantemente la proliferación y activación de los linfocitos T. El adipocito secreta IL-4, pero hay resistencia a su acción antiinflamatoria y predomina la acción del IFN γ , que la antagoniza. La función principal del resto de este grupo de citocinas, fue señalada en el rubro correspondiente a células del tejido adiposo.
- Los avances en el conocimiento de la participación del adipocito no sólo en la respuesta inmune, sino en un número

ro considerable de funciones reguladoras de la homeostasis del organismo, ayuda al mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en una amplia gama de enfermedades asociadas o no con la obesidad.

Referencias

1. Meier U, Gressner A. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-25.
2. Badman M, Flier J. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterol* 2007; 132: 2103-2115.
3. DeLany J. Leptin hormone and other biochemical influences on systemic inflammation. *Journal of Bodywork and Movement therapies* 2008; 12: 121-132.
4. Li OM, Flavell R. Contextual regulation of inflammation: A duet by transforming growth factor and interleukin-10. *Immun Rev* 2008; 28: 468-476.
5. Frigolet VME, Torres N, Tovar A. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Dis* 2008; 39: 715-728.
6. Fantuzzi G. Three questions about leptin and immunity. *Brain, Behaviour Immun* 2009; 23: 405-410.
7. O'Shea J, Murray P. Cytokine signaling modules in inflammatory responses. *Immunity* 2008; 28: 477-487.