

Macrófagos del tejido adiposo, asociación con obesidad y alteraciones metabólicas

Solís-Martínez Raúl, Hernández-Flores Georgina, Jiménez-Luevano Miguel Ángel, Ortiz-Lazareno Pablo César, Cancino-Marantes Martha, Cruz-Gálvez Claudia Carolina y Bravo-Cuellar Alejandro

Autor para correspondencia

Alejandro Bravo Cuellar, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Sierra Mojada 800, col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jal, México. Tel: 3336170060 Ext. 31024.
Contacto al correo electrónico: abravoc@prodigy.net.mx

Palabras clave: obesidad, inflammasoma, resistencia a la insulina, inflamación, síndrome metabólico, diabetes
Keywords: obesity, inflammasome, insulin resistance, inflammation, metabolic syndrome, diabetes



Macrófagos del tejido adiposo, asociación con obesidad y alteraciones metabólicas

Solís-Martínez R^a, Hernández-Flores G^b, Jiménez-Luevano M^c, Ortiz-Lazareno P^b, Cancino-Marentes M^d, Cruz-Gálvez C^d, Bravo-Cuellar A^{b,e}

Resumen

La prevalencia de obesidad ha incrementado en todo el mundo en los últimos años. La acumulación de macrófagos en el tejido adiposo juega un papel primordial para predisponer un estado de inflamación subclínica de bajo grado. La polarización de estas células hacia un fenotipo proinflamatorio, estimula la producción y secreción de citocinas y marcadores metabólicos que provocan desregulación del metabolismo, esto favorece la aparición de enfermedades metabólicas como Diabetes Mellitus tipo 2 y aterosclerosis.

Palabras clave: *obesidad, inflamoma, resistencia a la insulina, inflamación, síndrome metabólico,*

Adipose tissue macrophages, associated with obesity and metabolic disorders

Abstract

The prevalence of obesity has increased throughout the world in recent years. The accumulation of macrophages in adipose tissue plays a key to predispose a state of subclinical low-grade inflammation paper. The polarization of these cells into a proinflammatory phenotype, stimulates the production and secretion of cytokines and metabolic markers that cause deregulation of metabolism, promoting the emergence of metabolic diseases such as type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis.

Key words: *obesity, inflammosome, insulin resistance, inflammation, metabolic syndrome, diabetes*

- a. Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas Orientación Inmunología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, CP 44340 Guadalajara, Jal., México.
- b. División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Sierra Mojada 800, Col. Independencia, CP 44340 Guadalajara, Jal, México.
- c. Hospital Regional ISSSTE, Valentín Gómez Farías, CP 45100 Zapopan, Jal., México.
- d. Programa de Doctorado en Farmacología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, CP 44340 Guadalajara, Jal., México.
- e. Centro Universitario de los Altos (CUALTOS), CP 47600 Tapatitlán de Morelos, Jal, México.

Autor para correspondencia

Alejandro Bravo Cuellar, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Sierra Mojada 800, col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jal, México. Tel: 3336170060 Ext. 31024. Contacto al correo electrónico: abravoc@prodigy.net.mx

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, la *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) han reconocido un aumento en las enfermedades metabólicas y su vinculación con el sistema inmune (inmunometabolismo); aunado a esto, se ha identificado que el tejido adiposo puede desempeñar otras actividades fisiológicas y no ser solamente un depósito de grasa, ya que es capaz de producir más de 100 moléculas con actividad biológica parecida a las citocinas, a las cuales se les acuñó el término de adipocinas, por lo que algunos investigadores en bona fide lo han etiquetado como un órgano endocrino.

El exceso de nutrientes y los adipocitos, activan vías metabólicas implicadas en la resistencia a la insulina (RI) en los cuales se incluyen, mecanismos inflamatorios, lipotoxicidad, secreción de adipocinas, hipoxia del tejido adiposo, estrés del retículo endoplásmico y disfunción mitocondrial, procesos que convergen en la inflamación metabólica. Por todo esto se ha aceptado a la obesidad como un estado de inflamación subclínica crónica de grado bajo que puede favorecer la aparición de diversas enfermedades metabólicas ya que cuando se incrementa la adiposidad se genera un mecanismo patogénico que se manifiesta en la disregulación del sistema inmune, lo cual se representa por el incremento en marcadores metabólicos y alteración en la expresión de quimiocinas.

A principios de éste siglo dos grupos de investigadores demostraron de manera independiente que la obesidad está asociada con la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo, los cuales son los principales productores de citocinas inflamatorias como: TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL-18. En la obesidad, estas células efectoras difieren no solo en número, sino también en fenotipo inflamatorio y localización tisular^{2,3}. Recientes estudios para la comprensión de los mecanismos de activación de la inflamación por macrófagos en la obesidad han sido profundamente analizados. En ésta revisión, se aborda una breve reseña de ellos y su vinculación con enfermedades metabólicas como resistencia a la insulina, obesidad, diabetes, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

Tejido linfoide asociado a la grasa

Los Grupos Linfoides Asociados a la Grasa (FALCs) son un tipo de tejido linfoide al que algunos investigadores han considerado tejido linfático periférico. A estos FALCs se les relaciona con la retención de linfocitos B1 en la cavidad peritoneal por la alta expresión de CXCL13 (Ligando 13 de la familia de quimiocinas CXC) también conocida como quimio atrayente de linfocitos B. La formación de los FALCs es parcialmente dependiente de la vía de señalización del receptor del TNF- α y de la microbiota comensal. Las células estromales de estos grupos son ricos en CXCL13. La inflamación induce formación y expansión de los FALCs a través del TNF- α secretado por los macrófagos y puede aumentar hasta tres veces más que en el tejido adiposo en reposo⁴. Esta proliferación de adipocitos y fibroblastos estromales, contienen en su membrana grandes cantidades de

CXCL13, esto atrae más leucocitos, como linfocitos B y macrófagos, estos últimos reconocen tridimensionalmente a esta quimiocina a través de la molécula CXCR5, con esto, empiezan a poblar el tejido adiposo visceral, macrófagos y otras células mieloides, que participarán tanto en procesos inmunológicos como en metabólicos. Además, otra molécula que juega un papel crítico en la migración de macrófagos al tejido adiposo es: el Receptor 2 de quimiocina-CC (CCR2) a través de la interacción de su ligando CCL12 (también conocida como: Proteína 1 Quimiotáctica de Macrófagos; MCP-1)₅.

Los macrófagos y el metabolismo

La conexión entre la respuesta inmune y la metabólica abarca procesos que incluyen enfermedades transmisibles (infecciones) y no transmisibles (diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer). El sistema inmune y el metabolismo están altamente integrados, y los macrófagos en particular, han sido identificados como células efectoras críticas en el inicio de la inflamación y la resistencia a la insulina.

Los Receptores de Patrones de Reconocimiento (RPR), pueden integrar sistemas que censan patógenos, nutrientes y productos del catabolismo. Los macrófagos son de las células del organismo con la mayor diversidad y cantidad de estos receptores. Muchos de los RPR al ser activados, originan una respuesta que termina en la integración del inflamosoma el cual parece ser la clave que regula la inflamación metabólica, actuando como un sensor de daño metabólico.

Inflamosoma e Inflamación

El inflamosoma es un complejo supramacromolecular que después de la estimulación por los PAMPS (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos) o DAMPS (Patrones Moleculares Asociados a Daño), se ensambla para favorecer la oligomerización de la procaspasa 1, con lo que se induce su autoactivación proteolítica a caspasa 1. Ésta proteína genera las citocinas proinflamatorias activas: IL-1 β e IL-18. Además la caspasa 1 es capaz de inducir una muerte celular inflamatoria conocida como piroptosis. El inflamosoma canónico está formado por el ensamblaje de tres clases de moléculas: sensores como los de la familia ALR (Receptores Tipo AIM-2) y de la NLR (Receptores Tipo NOD), adaptadores ASC (CARD asociado a Moléculas Apoptóticas) y efectores la caspasa¹.

El inflamosoma es activado vía NLRP3 (Proteína 3 de la familia de Receptores Tipo NOD) por una gran diversidad de estímulos tanto endógenos como exógenos, incluye mecanismos como, la salida de potasio intracelular, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la translocación de NLRP3 a la mitocondria, la liberación de DNA mitocondrial o cardiolipinas y la salida de catepsinas de los lisosomas desestabilizados⁶.

Las enfermedades metabólicas son consideradas inflamatorias por tener este complejo inflamosoma el cual contribuye significativamente en la fisiopatología de la enfermedad. Las proteínas mal ensambladas y la acumulación de metabolitos aberrantes característicamente las acompañan y llegan a funcionar como DAMPS

endógenos, los cuales han sido reconocidos que directamente activan al inflamosoma NLRP3, el cual tiene un papel crítico en el inicio y progreso de enfermedades como: diabetes, resistencia a la insulina, aterosclerosis, obesidad y cardiovasculares⁷.

Vías de señalización inflamatorias

La síntesis y secreción de citocinas inflamatorias por el macrófago se extiendemás allá de IL-1 β e IL-18. Existen citocinas y quimiocinas que no son directamente dependientes de la formación del inflamosoma NLRP3, tales como: IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1 (Proteína 1 Quimiotáctica de Macrófagos; CCL2) están bajo el control transcripcional de dos vías inflamatorias: la AP1 (kinasa c-Jun N-terminal Activador de la Proteína 1) y el Factor Nuclear κ B (NF- κ B), las cuales difieren en su activación inicial pero convergen y coinciden con los mismos genes inflamatorios que inducen. En la activación de ambas vías están implicados casi todos los mediadores involucrados en la resistencia a la insulina, algunos de los cuales ya hemos descrito como: ácidos grasos saturados y citocinas inflamatorias, remarcando la importancia de éstos en la patogénesis de las enfermedades metabólicas⁸.

La señalización IKK β -NF- κ B es iniciada por la activación (fosforilación) de IKK β , lo que permite la degradación de I κ B, el inhibidor natural de NF- κ B. En estado no inflamatorio I κ B (Kinasa Inhibitoria de B) mantiene a NF- κ B en el citosol. Pero en la inflamación I κ B es degradado, y una vez libre NF- κ B de su inhibidor, se transloca al núcleo donde se une a elementos de respuesta del DNA cognados, permitiendo la transactivación de genes inflamatorios. De manera similar, la activación de JNK (c-Kinasa de Janus N-terminal) por mediadores inflamatorios, permite la formación de AP1 (kinasa c-Jun N-terminal activador de la Proteína 1), un AP1 que es formado por dos proteínas: c-Jun y c-Fos, este heterodímero entra al núcleo y tiene como blanco a genes inflamatorios, como: IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8 e IFN- γ . Tanto IKK β como JNK están activados en adipocitos, músculo esquelético e hígado de personas con resistencia a la insulina⁹.

Obesidad-Macrófagos-Inflamación

La pregunta central es: ¿por qué se incrementa la liberación de citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo?

La obesidad se caracteriza por una excesiva expansión de tejido adiposo debido a una hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos e infiltración de células del sistema inmune. La inflamación asociada a obesidad altera la funcionalidad del tejido adiposo a través de TNF- α que favorece la lipólisis en los adipocitos dando como resultado elevados niveles de ácidos grasos libres en la circulación, muchos de ellos saturados. La obesidad activa NF- κ B y JNK (c-Kinasa de Janus N-terminal) de múltiples maneras, por ejemplo, IL-1 β y TNF- α inician la señalización inflamatoria a través de sus receptores. Alternativamente, el proceso inflamatorio también puede ser iniciado por los RPR, como los tipo NOD y TLR.

A los macrófagos se le han etiquetado diferentes poblaciones de acuerdo al fenotipo de expresión molecular.

En base a condiciones de cultivo in vitro, se reconocen dos paradigmáticas poblaciones, los M1 (Macrófagos proinflamatorios) y los M2 (Macrófagos anti-inflamatorios), generados por la estimulación de IFN- γ e IL-4 respectivamente, las cuales a menudo ejercen claros efectos antagónicos en éstos, mediados por STAT1 y STAT6 (Transductor de Señal Activador de la Transcripción 1 y 6) respectivamente. Los macrófagos residentes del tejido adiposo, pueden abarcar un espectro fenotípico desde M1 hasta M2¹⁰. Los M2, forman mayormente los macrófagos residentes en éste tejido y mantienen la homeostasis de los adipocitos. La activación hacia esta población de macrófagos es mediada por IL-4, la cual es expresada en grandes cantidades en tejido adiposo magro e induce la síntesis de PPAR γ y PPAR δ (Activador del Peroxisoma Activado por el Receptor *gamma* y *delta*) ambos necesarios para el mantenimiento de esta población M2. Contrariamente, en la obesidad la secreción de ácidos grasos e IFN- γ inclina el balance hacia un mayor reclutamiento de M1 (proinflamatorios), los cuales son primariamente localizados alrededor de adipocitos muertos, en una estructura conocida como tipo corona (CLSs) y secretan factores inflamatorios, incluyendo: TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-8 y óxido nítrico, entre otros. El estado de polarización también está relacionado con diferencias en las vías metabólicas de glucosa, aminoácidos, hierro y lípidos. Por ejemplo, los M1 utilizan mucho la glicólisis y la oxidación del piruvato, en cambio en los M2, el metabolismo es a través de la oxidación de grandes cantidades de ácidos grasos.

Se ha postulado que la acumulación de macrófagos M1 en el tejido adiposo es la fuente más importante de IL-1 β y caspasa-1 a través de la formación del inflamosoma NLRP3 (Proteína 3 de la familia de Receptores Tipo NOD), la obesidad se relaciona con monocitosis. Otros estudios, han demostrado que otra fuente importante de IL-1 β y caspasa-1 son los adipocitos residentes ahí, aunque el mecanismo de activación del inflamosoma y de la caspasa-1 en estos necesita ser aclarado.

Macrófagos y enfermedades metabólicas

La inflamación de bajo grado del tejido adiposo, es una clave para la explicación del mecanismo etiológico que relaciona el incremento de casos de diabetes mellitus tipo 2 (DT2), obesidad, artritis gotosa y aterosclerosis.

La IL-1 β ha sido directamente vinculada en la patogénesis de DT2 promoviendo resistencia a la insulina e induciendo apoptosis y alteración en la función de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. La disminución a la sensibilidad a la insulina lo media a través de la fosforilación de residuos de serina del IRS-1 (Sustrato Receptor de Insulina-1), esto trae algunas consecuencia en las células del organismo, como alteración en la señalización PI3K-Akt (Fosfatidil Inositol 3 Kinasa-Serina/Treonina kinasa) inducida por insulina¹¹. Además, IL-1 β promueve la síntesis de TNF- α , el cual de manera independiente es capaz de disminuir la señalización de la insulina. Los ácidos grasos saturados liberados al torrente sanguíneo, provocan en los macrófagos disminución del AMPK (Proteín Kinasa activada por Adenosín Monofosfato), esto a su vez disminuye la

autofagia y aumenta las especies reactivas del oxígeno (ROS) en las mitocondrias. Éstos ROS son un conocido estímulo para la formación del inflamosoma NLRP3. El cambiar ácidos grasos saturados por mono o poliinsaturados, como el omega 3, provoca el efecto contrario a través de la vía de señalización arrestina-2-β-GPR40-(GPR120) e inhibe la formación de inflamosoma NLRP3, por lo que se disminuye la síntesis de IL-1β, con esto se previene la resistencia a la insulina y se puede por esta vía, aminorar la diabetes mellitus tipo 2¹².

Otros estudios han identificado estimuladores endógenos y exógenos del inflamosoma NLRP3, como el Islole de Polipéptido Amiloide (IAPP) que se acumula en los islotes pancreáticos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. IAPP puede ser internalizado al citosol de los macrófagos por la proteína de membrana CD36 y adentro ser convertido a su forma amiloide, lo cual altera el fagolisosoma y activa el inflamosoma NLRP3 debido a la liberación de catepsinas.

Por un mecanismo similar el LDLox (Lipoproteína de Baja Densidad oxidada), inicia la formación del inflamosoma NLRP3, solo que éste es introducido por el complejo CD36-TLR4-TLR6 y una vez interiorizado en el macrófago, el colesterol LDLox se cristaliza y promueve la formación del inflamosoma NLRP3 a través también, de la liberación de catepsinas.

El inflamosoma NLRP3 en los macrófagos de pacientes diabéticos se encuentra en cantidades elevadas en comparación con sujetos normales, esto explica un vínculo directo entre inflamosoma, inflamación crónica y resistencia a la insulina.

En pacientes con Diabetes Mellitus el 70% de la morbilidad es causada por la aterosclerosis. Ésta enfermedad crónica da como resultado estrechamiento de las arterias como consecuencia del desequilibrio en el metabolismo de lípidos. Los cristales de colesterol y leucocitos se acumulan en la pared de los vasos sanguíneos limitando el flujo de sangre rica en oxígeno a los órganos. La IL-18 un producto del inflamosoma de los macrófagos, juega un papel crucial en el desarrollo de la aterosclerosis. Las placas de ateromas tienen una elevada concentración de IL-18 y del receptor de ésta¹³.

Referencias bibliográficas

1. OMS. Diabetes. *Fact sheet*. Revisado Junio 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
2. Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L., and Ferrante, A.W., Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2013;112: 1796-1808.
3. Xu, H., Barnes, G.T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C.J., et al. H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2013;112: 1821-1830.
4. Bénézech, C., Luu, N.T., Walker, J.A., Kruglov, A.A., Loo, Y., Nakamura, K., et al. Inflammation-inducen formation of fat-associated lymphoid clusters. *Nature Immunology*. 2015;16:819-28.
5. Guzmán-Ornelas M.O., Petri M.H., Vázquez-Del Mercado M., Chavarría-Ávila E., Corona-Meraz F.I., Ruiz-Quezada S.L., et al. CCL2 Serum Levels and Adiposity Are Associated with the Polymorphic Phenotypes -2518A on CCL2 and 641LE on CCR2 in a Mexican Population with Insulin Resistance. *J Diabetes Res.* 2016;2016:5675739.
6. Davis, B.K., Wen, H., and Ting, J., The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu. Rev. Immunol.* 2011;29:707-735.
7. Guo, H., Callaway, J.B., and Ting, J., Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*. 2015;21:677-87.
8. Lumeng, C.N., Deyoung, S.M., Bodzin, J.L., and Saltiel, A.R. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes*. 2007;56:16-23.
9. Hirahara, K., Onodera, A., Villarino, A.V., Bonelli, M., Sciumè, G., Laurence, A., et al. Immunity. Asymmetric action of STAT transcription factors drives transcriptional outputs and cytokine specificity. *Immunity*. 2015;42:877-889.
10. Murray, P.J., Allen, J.E., Biswas, S.K., Fisher, E.A., Gilroy, D.W., Goerdt, S., et al. Macrophage activation and polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*. 2014;17;41:14-20.
11. McNelis, J.C., and Olefsky J.M., Macrophages, Immunity, and metabolic disease. *Immunity*. 2014;41:36-48
12. Canale, M.P., Manca di Villahermosa, S., Martino, G., Rovella, V., Noce, A., De Lorenzo, A., et al. Obesity-Related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol.* 2013;201:1-12.
13. Schertzer, J.D., and Steinberg, G.R. Immunometabolism: the interface of immune and metabolic responses in disease. *Immunology and Cell Biology*. 2014;92:303.

Conclusiones

La obesidad y los desórdenes metabólicos se caracterizan por una respuesta inflamatoria de bajo grado en tejidos sensibles a la insulina como el adiposo y el hepático. La presencia de macrófagos con un fenotipo proinflamatorio en el tejido adiposo, surge como una célula clave del sistema inmune responsable del estado inflamatorio, la cual además tiene una comunicación interactiva con los adipocitos. Un incremento de citocinas proinflamatorias y una disminución de las antiinflamatorias tanto en circulación como en el tejido adiposo de personas obesas, se le vincula con el desarrollo de resistencia a la insulina y patologías asociadas.

Un mejor entendimiento de los nodos críticos del inmunometabolismo puede proporcionar oportunidades para romper la fina conexión entre el metabolismo y los macrófagos que promueven las complicaciones metabólicas asociadas con la obesidad.

Agradecimientos

Los autores del presente documento desean agradecer por su apoyo y soporte a la Red de Inmunología del Cáncer y Enfermedades Infecciosas, CONACYT 253053

Conflicto de interés

Los autores manifiestan no tener conflicto de interés