

REVISIÓN

Rol de los receptores de adenosina en la interacción adipocito-macrófago durante la obesidad



Miguel Meriño^a, Lautaro Briones^{a,b}, Verónica Palma^a, Kurt Herlitz^a y Carlos Escudero^{a,c,*}

^a Laboratorio de Fisiología Vascular, Grupo de Investigación en Angiogénesis Tumoral (GIANT), Departamento de Ciencias Básicas, Universidad del Bío Bío, Chillán, Chile

^b Departamento de Nutrición y Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud y los Alimentos, Universidad del Bío Bío, Chillán, Chile

^c Group of Research and Innovation in Vascular Health (GRIVAS Health), Chillán, Chile

Recibido el 4 de enero de 2017; aceptado el 29 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 16 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Adenosina;
Receptores de
adenosina;
Lipoinflamación

Resumen La inflamación generada en el tejido adiposo o lipoinflamación, puede contribuir al desarrollo de la resistencia a la insulina. Los mecanismos asociados a la lipoinflamación están relacionados con la función de los adipocitos y los macrófagos presentes en el tejido adiposo. En este contexto, el nivel del nucleósido adenosina está aumentado en individuos con obesidad. Las causas o consecuencias de este aumento no se conocen. Aunque, adenosina al activar a sus receptores (A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3) es capaz de modular diferencialmente la función de adipocitos y macrófagos, con el fin de evitar la reducción de la sensibilidad a la insulina y generar un estado antiinflamatorio en el individuo con obesidad. En esta revisión proponemos que adenosina podría ser un elemento clave en el desarrollo de nuevas estrategias para el control de la lipoinflamación y homeostasis metabólica a través de la regulación del diálogo adipocito-macrófago.

© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Obesity;
Adenosine;
Adenosine receptors;
Lipoinflammation

Role of adenosine receptors in the adipocyte-macrophage interaction during obesity

Abstract Lipoinflammation is the inflammation generated in the adipose tissue. It can contribute to the development of insulin resistance. The lipoinflammation-associated mechanisms are related to the function of adipocytes and macrophages present in the adipose tissue. In this regard, the level of nucleoside adenosine is increased in individuals with obesity. Causes or consequences of this increase are unknown. Although, adenosine activating its receptors (A_1 , A_{2A} , A_{2B} and A_3) is able to differentially modulate the function of adipocytes and macrophages,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cescudero@ubiobio.cl (C. Escudero).

in order to avoid the reduction of insulin sensitivity and generate an anti-inflammatory state in subject with obesity. In this review we propose that adenosine could be a key element in the development of new strategies for limit lipoinflammation and regulate metabolic homeostasis through modulation of adipocyte-macrophage dialogue.

© 2017 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La obesidad, considerada como la acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que perjudica la salud del individuo, es definida por la Organización Mundial de la Salud como un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m^2 ¹. La obesidad ha incrementado de forma acelerada su prevalencia en todo el mundo, convirtiéndose rápidamente en una epidemia^{2,3}.

Múltiples esfuerzos se han realizado para comprender la fisiopatología de la obesidad⁴. En este contexto, los adipocitos constituyen una familia de células especializadas cuya función va más allá de la captación y depósito de grasa, y se consideran actualmente como una célula endocrina. Adicionalmente, los macrófagos del tejido adiposo, también constituyen una familia celular compleja que identifican las señales metabólicas liberadas desde el tejido adiposo como una señal de activación y generación de un estado de inflamación crónico. El estado de lipoinflamación resulta, por lo tanto, de la interacción entre adipocitos y macrófagos. Los mecanismos de comunicación entre estas dos células no son totalmente conocidos.

Adenosina (ADO) es un nucleósido derivado del metabolismo de la adenosina trifosfato (ATP), que es producida ubicuamente en nuestro organismo. Cumple una serie de funciones homeostáticas a través de la activación de cuatro receptores acoplados a la proteína G: A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 ^{5,6}. Las funciones incluyen aumentar o disminuir el flujo sanguíneo, inhibir la agregación plaquetaria y de macrófagos, reducir los estados inflamatorios hasta inclusive provocar un estado de inmunodeficiencia en casos extremos, reducir el metabolismo de grasas, favorecer la sensibilidad a la insulina y sus consecuentes efectos metabólicos, entre otras funciones⁷. A pesar de la información disponible sobre ADO y su relación con el tejido adiposo, no se conoce en detalle su rol en la comunicación adipocito y macrófago.

En la presente revisión proponemos que adenosina podría ser un elemento clave en el desarrollo de nuevas estrategias para el control de la lipoinflamación y homeostasis metabólica a través de la regulación del diálogo adipocito-macrófago.

Tejido adiposo y lipoinflamación

El tejido adiposo es más que un reservorio de grasa y presenta diferentes funciones fisiológicas dependiendo del tipo histológico. Así, el tejido adiposo blanco se encarga principalmente de almacenar el exceso de energía; mientras que el tejido adiposo pardo se especializa en disiparla en forma de calor en respuesta a hipotermia o exceso de energía.

Además, el tejido adiposo beige, que se encuentra principalmente en el tejido subcutáneo derivado del tejido adiposo blanco, cumple funciones similares al tejido adiposo pardo⁸.

El tejido adiposo (en general) está constituido por adipocitos, preadipocitos, células endoteliales, fibroblastos y células inmunitarias, principalmente macrófagos y linfocitos T. Los adipocitos pueden ejercer su influencia sobre el resto de los tejidos liberando interleuquinas, quimiocinas, factores de crecimiento y hormonas⁹. De hecho, en la actualidad el tejido adiposo blanco, es reconocido como un órgano secretor que impacta en la fisiología de todo el organismo, siendo capaz de regular funciones sistémicas como insulinosensibilidad, respuesta inmune, función cardiovascular y procesos autocrinos y paracrinos. Por lo tanto, este tejido no solo cumple un rol pasivo como almacenador de energía, sino que actúa como modulador de la homeostasis metabólica, termorregulación, regulación hormonal, presión arterial y coagulación⁸.

Sin embargo, en el contexto de un excesivo consumo energético a través de la dieta, sumado a un déficit en el gasto de energía acumulada, el tejido graso es susceptible a un remodelamiento («*adipose tissue remodeling*»)¹⁰. Concretamente, 70 a 80% de sujetos con obesidad sufren este proceso de remodelación, el cual afecta tanto la estructura como la función normal del tejido, generando un proceso inflamatorio subclínico y crónico. Los mecanismos subyacentes al estado de lipoinflamación asociado a obesidad aún están en estudio. Sin embargo, modelos animales y humanos evidenciaron que en las primeras etapas de hipertrofia del tejido adiposo se generan zonas hipóxicas, es decir, tejido adiposo con baja exposición al oxígeno, las cuales a su vez mostraron un aumento en la secreción de interleuquinas proinflamatorias, factores de crecimiento (ver [tabla S1 del material adicional en el anexo](#))¹⁰⁻¹²; así como también moduladores inflamatorios como leptina, adiponectina y resistina¹³. Además, se ha visto que la hipoxia presente en el tejido adiposo reduce la expresión de dos proteínas claves para la recuperación del tejido, como el receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma (PPAR γ) y adiponectina, cuya función es reducir el estado inflamatorio en este tejido¹¹. Por tanto, inicialmente, esta inflamación es aguda, pero al no resolverse correctamente se torna crónica, sistémica y de bajo grado, lo que se conoce como lipoinflamación^{14,15}.

Interleuquinas proinflamatorias derivadas de macrófagos en el tejido adiposo

Los macrófagos son parte del sistema inmune y derivan de los monocitos formados en la médula ósea. Además, los

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8922679>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8922679>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)