

TESSUTO ADIPOSO COME REGOLATORE DELL'OMEOSTASI IMMUNOLOGICA: RUOLO DELLE ADIPOCITOCHINE

Manuela Del Cornò, Gloria Donninelli, Lucia Conti, Sandra Gessani
 Centro di Riferimento Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Il Tessuto Adiposo (TA) bianco, per molto tempo considerato un tessuto inerte con l'unica funzione di deposito dei grassi, è oggi riconosciuto come un organo dinamico e complesso coinvolto in un'ampia gamma di processi biologici e metabolici, come la sensibilità all'insulina, l'appetito, le funzioni endocrine, l'infiammazione, l'immunità e il metabolismo osseo (1). Ciò fa del TA l'organo immuno-endocrino più esteso del corpo. Questa diversa prospettiva è stata imposta dall'osservazione che all'interno del TA sono rappresentate tutte le popolazioni cellulari appartenenti al sistema immunitario: cellule T *helper* (Th) residenti (cellule T CD4), cellule T citotossiche (cellule T CD8), cellule T e B regolatorie, macrofagi e cellule dendritiche (2, 3). Inoltre il TA secreta una serie di ormoni, fattori e segnali proteici, collettivamente chiamati adipocitochine, prodotti principalmente, ma non esclusivamente, dagli adipociti che esercitano la loro funzione biologica per via autocrina, paracrina e sistemica (4). Queste sostanze sono state così denominate perché collegano il TA e il sistema immunitario e svolgono un ruolo importante nell'omeostasi energetica e immunitaria e nel metabolismo.

Omeostasi immunologica del tessuto adiposo

L'omeostasi è una proprietà fondamentale dei sistemi biologici, che ne preserva la stabilità utilizzando "sensori" specializzati capaci di monitorare alcune variabili regolate chiave e di mantenerne i valori all'interno di intervalli accettabili (Figura 1) (5). Opera a livello sistemico (es. concentrazione glucosio, pressione arteriosa, temperatura), tissutale (es. numero cellulare, composizione cellulare, architettura tissutale) e cellulare (es. volume, concentrazione di ioni intracellulari, potenziale di membrana). In questo contesto, l'infiammazione può essere vista come una risposta adattativa finale a situazioni di stress causate ad esempio da infezione o da danno tissutale, volta a mantenere l'omeostasi. Se non risolta, l'infiammazione può sfociare in stati patologici. Inoltre, uno stato di infiammazione cronica di basso grado (o para-infiammazione) può accompagnare diverse patologie, anche in assenza di danno o infezione scatenante.

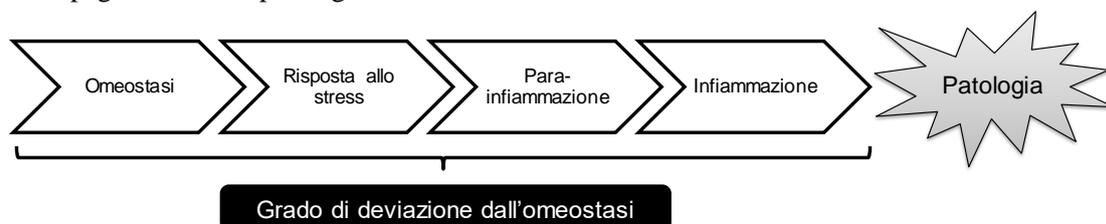


Figura 1. Omeostasi e risposta infiammatoria

Un esempio di para-infiammazione è quello relativo agli stress metabolici, come avviene nelle condizioni di obesità (1). In particolare, a livello del TA, lo stato metabolico e nutrizionale regola fortemente l'omeostasi immunologica, che può essere definita come una condizione di equilibrio tra attivazione e tolleranza del sistema immunitario. Numerosi studi condotti sia in modelli animali che nell'uomo hanno evidenziato come l'eccessivo accumulo di grasso determini cambiamenti molto profondi nella tipologia di cellule immuni presenti nel TA viscerale. Nella condizione di normopeso nel TA sono abbondanti le popolazioni con attività anti-infiammatoria (macrofagi M2, linfociti Th2, eosinofili, cellule T regolatorie), che attraverso la produzione di fattori inibitori tengono sotto controllo le cellule effettrici dell'infiammazione, mentre sono poco rappresentati i tipi cellulari con proprietà pro-infiammatorie (macrofagi M1, linfociti Th1) responsabili del rilascio di citochine/chemochine che promuovono l'infiammazione. Al contrario, l'obesità determina un cambiamento nel fenotipo e nel numero delle cellule immunitarie verso una risposta infiammatoria tipica M1/Th1 (6-8). L'alterato bilancio tra queste diverse popolazioni, caratteristico dell'obesità, è un regolatore chiave dell'infiammazione e dell'omeostasi del TA e contribuisce all'insorgenza delle maggiori complicanze obesità-associate.

Adipocitochine

Il tessuto adiposo bianco secerne oltre 100 tipi di molecole biologicamente attive, complessivamente denominate adipocitochine o adipochine (4). Le adipocitochine sono una classe di proteine, estremamente eterogenee per struttura e funzione, coinvolte in vari processi fisiologici e patologici, secrete non soltanto dagli adipociti, ma anche dalle cellule stromovascolari e del sistema immunitario che compongono il tessuto.

Sulla base delle loro caratteristiche funzionali, esse possono essere distinte in alcune maggiori categorie che includono (Figura 2):

- Fattori che influenzano direttamente il metabolismo glucidico e la sensibilità all'insulina;
- Fattori pro-infiammatori e reattanti di fase acuta dell'infiammazione;
- Fattori pro-mitogeni e angiogenici;
- Fattori connessi con il metabolismo/trasporto dei lipidi;
- Fattori di crescita.

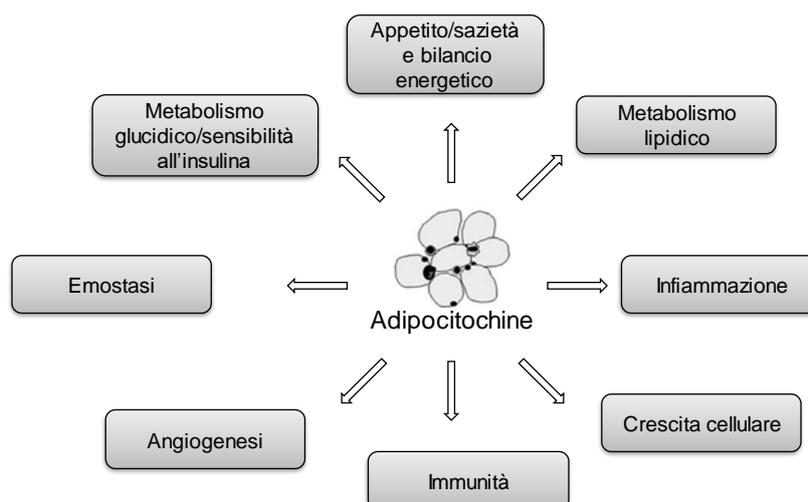


Figura 2. Caratteristiche funzionali delle adipocitochine

Inoltre, in base alla loro capacità di influenzare il comportamento e le funzioni delle cellule del sistema immunitario, le adipocitochine possono essere grossolanamente suddivise in adipocitochine anti-infiammatorie (es. adiponectina, adiposina, vaspina) e pro-infiammatorie (es. leptina, *angiopoietin-like protein 2*, resistina, visfatina, apelina, chemerina, fetuina-A, gremlina-1, lipocalina 2, nesfatina-1, progranulina). Alcune di esse, quali l'adiponectina e la leptina, sono prodotte principalmente dagli adipociti. Altre sono espresse negli adipociti, come pure nei macrofagi attivati e/o in altre cellule immunitarie. I loro effetti sono prevalentemente dovuti all'azione combinata, piuttosto che agli effetti di un singolo fattore. L'importanza del ruolo svolto dalle adipocitochine è elevato, in quanto il TA è uno dei tessuti più rappresentati e la quantità totale di molecole secrete può interessare l'intero organismo. Inoltre, per la stretta connessione degli adipociti con la rete vascolare, le adipocitochine penetrano facilmente nel circolo dopo il rilascio, costituendo così un *network* di regolazione dell'infiammazione e del metabolismo a livello locale e sistemico (9).

Obesità come condizione di rottura dell'omeostasi immunologica: il ruolo della leptina e dell'adiponectina

In accordo con la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'obesità è una condizione caratterizzata da un eccesso di peso corporeo dovuto all'accumulo di TA viscerale e legata ad uno squilibrio tra alimentazione e consumo energetico, che altera i meccanismi di regolazione del peso, l'omeostasi metabolica e innesca un processo infiammatorio tissutale e sistemico caratterizzato dall'aumento di adipocitochine pro-infiammatorie. Data la funzione di organo endocrino e la capacità di influenzare i processi infiammatori del TA, non è sorprendente che i cambiamenti locali delle adipocitochine associati all'obesità possano avere un impatto sistemico sul sistema immunitario (4). Tra le modulazioni meglio caratterizzate delle funzioni immuni da parte di adipocitochine sono quelle esercitate dalla leptina e dall'adiponectina, molecole chiave nell'interazione tra obesità e sistema immunitario.

I livelli di leptina, regolati dinamicamente dallo stato nutritivo e aumentati proporzionalmente alla massa adiposa, agiscono come segnale di riserva energetica regolando a livello ipotalamico, sia l'assunzione del cibo, con la diminuzione del senso della fame, che il dispendio energetico, con l'aumento della termogenesi. Disfunzioni nutrizionali alterano drammaticamente la concentrazione di leptina da una condizione di iperleptinemia a una di ipoleptinemia, osservate in obesità e malnutrizione, rispettivamente. Inoltre nell'obesità, l'iperleptinemia coesiste con una diminuita risposta alla somministrazione di leptina stessa (leptino-resistenza) (10). Deficit della leptina o del suo recettore causano non soltanto obesità severa ma anche anomalie del metabolismo del glucosio e dei lipidi ed effetti su ematopoiesi, riproduzione, angiogenesi, rimodellamento vascolare, pressione arteriosa, metabolismo osseo e attività tiroidea. Il ripristino della sensibilità alla leptina è considerato come una strategia utile per combattere l'obesità e malattie ad essa associate ed è ad oggi una delle maggiori sfide per la ricerca nel campo dell'obesità. L'adiponectina è espressa abbondantemente ed esclusivamente dall'adipocita e al contrario della leptina, i suoi livelli plasmatici diminuiscono nell'obesità. L'adiponectina possiede importanti proprietà antiaterogene, antidiabetiche e antinfiammatorie (11). È inoltre coinvolta nei segnali che promuovono la fame a livello del sistema nervoso contrale, facendo quindi parte, insieme alla leptina, dei meccanismi molecolari che regolano l'appetito e il senso di sazietà.

Dal punto di vista immunologico, la leptina è una adipocitochina potentemente pro-infiammatoria, capace di controllare le funzioni e il differenziamento delle cellule immuni, indirizzandole verso *subset* pro-infiammatori. Il recettore della leptina è ubiquitariamente

espresso sulla superficie delle cellule immuni e la leptina può pertanto esercitare effetti sulla risposta innata e adattativa. Può stimolare le funzioni immunitarie, come la produzione di citochine infiammatorie nei macrofagi e aumentare la proliferazione delle cellule Th17, oppure può avere effetti inibitori come diminuire il differenziamento delle cellule T CD4⁺ in cellule T regolatorie, la maturazione delle cellule dendritiche, o il potenziale citolitico delle cellule natural killer (NK) (12). L'adiponectina, al contrario, possiede importanti attività anti-infiammatorie essendo capace di inibire l'azione del fattore di necrosi tumorale α (TNF- α) e stimolare quella di interleuchina 10 (IL-10), ridurre l'attivazione macrofagica promuovendo un fenotipo M2, e l'espressione di molecole di adesione monocitaria (13). Inoltre, l'adiponectina è stata descritta come regolatore negativo della funzionalità delle cellule NK (14) e delle cellule T (15), sebbene in altri studi determini l'attivazione di cellule dendritiche e di una risposta pro-infiammatoria Th1 e Th17 (16). Leptina e adiponectina sembrano pertanto essere molecole chiave, legate allo stato nutrizionale, nella rottura dell'omeostasi immunologica e metabolica osservata nell'obesità (17).

In generale, le adipocitochine secrete nel TA rappresentano la base biochimica nell'interazione funzionale tra sistema immunitario e metabolismo. La loro alterazione, osservata in obesità, contribuisce a generare uno stato flogistico e aumenta il rischio di disordini metabolici (Figura 3) (4).

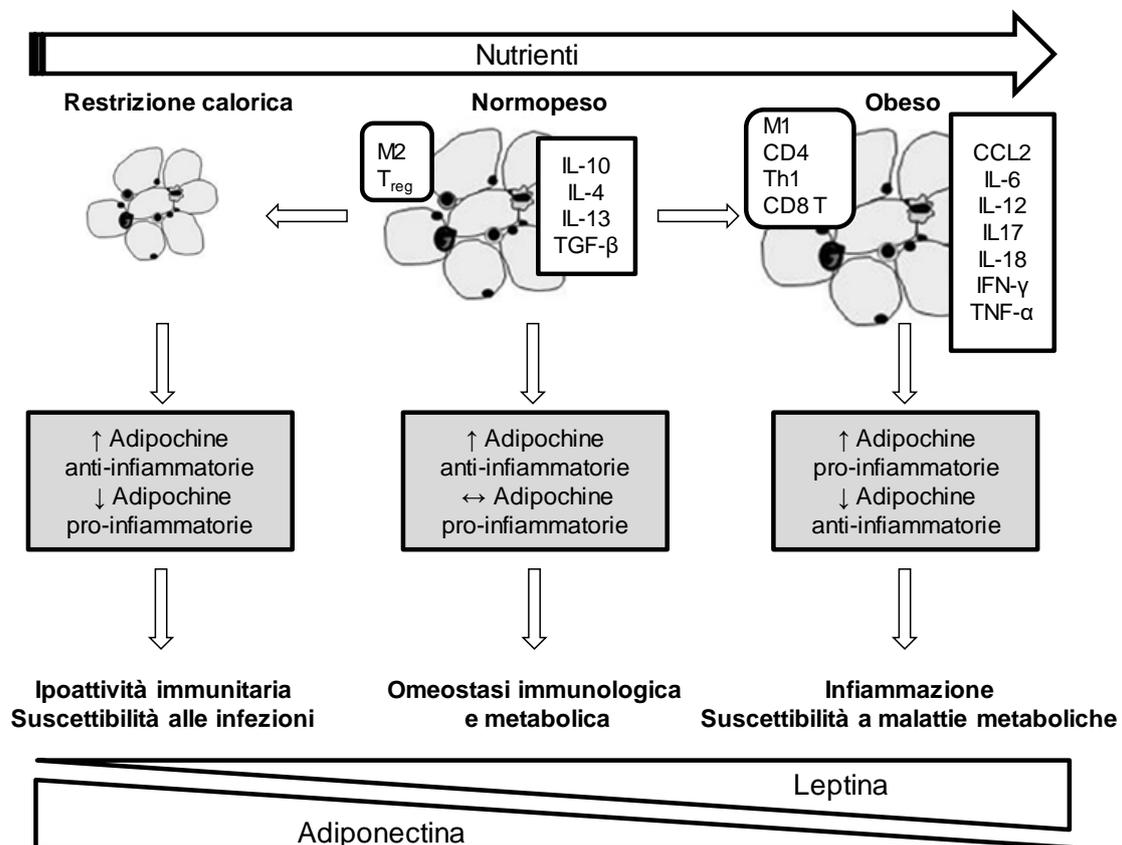


Figura 3. Effetti della restrizione calorica e dell'obesità sulle popolazioni leucocitarie, la secrezione di adipocitochine e l'infiammazione a livello del tessuto adiposo

Conclusioni

Le maggiori conoscenze raggiunte negli ultimi anni sulla biologia del TA ne hanno evidenziato un ruolo centrale nell'omeostasi energetica, la sensibilità all'insulina, il metabolismo lipidico e il sistema immunitario, nonché nella genesi di malattie ad essi collegate. La caratterizzazione di numerosi prodotti del TA, in particolare delle adipocitochine, ha fatto inoltre chiarezza sulle basi molecolari dei rapporti esistenti fra obesità, infiammazione sistemica e le maggiori complicanze che accompagnano l'obesità (patologie cardiovascolari, diabete di tipo 2, sindrome metabolica, tumori). Una delle principali sfide per la ricerca nel campo dell'obesità resta quella di individuare quali fattori, tra la moltitudine di adipocitochine prodotte e i loro effetti, siano fisiologicamente e patologicamente più importanti. Tali fattori, se modulati farmacologicamente, possono rappresentare potenziali e promettenti bersagli di interventi terapeutici.

Bibliografia

1. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548-56.
2. Exley MA, Hand L, O'Shea D, Lynch L. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. *J Endocrinol* 2014;223(2):R41-8.
3. Mathis D. Immunological goings-on in visceral adipose tissue. *Cell Metab* 2013;17(6):851-9.
4. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther* 2016;23(5):47-56.
5. Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell* 2014;54(2):281-8.
6. Apostolopoulos V, de Courten MP, Stojanovska L, Blatch GL, Tangalakis K, de Courten B. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol Nutr Food Res* 2016 Jan;60(1):43-57.
7. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(3):512-8.
8. Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. Trends in endocrinology and metabolism: *Trends Endocrinol Metab* 2012;23(8):407-15.
9. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6(10):772-83.
10. Aragonés G, Ardid-Ruiz A, Ibars M, Suarez M, Blade C. Modulation of leptin resistance by food compounds. *Mol Nutr Food Res* 2016;60(8):1789-803.
11. Sun Y, Li DG, Li Q, Huang L, He Z, Zhang F, Wang CB. Relationship between adiponectin gene polymorphism and lipid levels and diabetes. *J Biol Regul Homeost Agents* 2015;29(1):221-7.
12. Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Mol Aspects Med* 2012 Feb;33(1):35-45.
13. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(3):267-78.
14. Kim KY, Kim JK, Han SH, Lim JS, Kim KI, Cho DH, et al. Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity. *J Immunol* 2006;176(10):5958-64.
15. Wilk S, Scheibenbogen C, Bauer S, Jenke A, Rother M, Guerreiro M, et al. Adiponectin is a negative regulator of antigen-activated T cells. *Eur J Immunol* 2011;41(8):2323-32.

16. Jung MY, Kim HS, Hong HJ, Youn BS, Kim TS. Adiponectin induces dendritic cell activation via PLCgamma/JNK/NF-kappaB pathways, leading to Th1 and Th17 polarization. *J Immunol* 2012;188(6):2592-601.
17. Wensveen FM, Jelencic V, Valentic S, Sestan M, Wensveen TT, Theurich S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat Immunol* 2015;16(4):376-85.