

APPROFONDIMENTI FISIOPATOLOGICI

TESSUTO ADIPOSO E INFIAMMAZIONE SISTEMICA

**EDOARDO DALLA NORA, LUCA TESTONI, GIOVANNI B. VIGNA,
FRANCESCA DI VECE, ANGELA PASSARO**

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Medicina Interna,
Gerontologia e Nutrizione Clinica, Università di Ferrara*

SOMMARIO

Numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato che l'obesità, in particolare quella viscerale, è caratterizzata da uno stato di infiammazione cronica di basso grado.

Di fronte ad un cronico eccesso di nutrienti il tessuto adiposo va incontro a modificazioni di tipo adattativo tese a soddisfare le esigenze metaboliche. Parallelamente all'ipertrofia degli adipociti si assiste ad una modificazione di tipo funzionale dell'adipocita caratterizzata da un alterato pattern di secrezione delle adipochine. L'organo adiposo in toto va incontro inoltre a modificazioni nella composizione cellulare, incluse alterazioni nel numero, fenotipo e localizzazione di cellule stromali e del sistema immunitario. Il tessuto adiposo dei soggetti obesi, ed in particolare dei soggetti obesi con disfunzione metabolica, è caratterizzato dalla presenza di un infiltrato infiammatorio con macrofagi attivati, linfociti T e adipociti disfunzionanti. Questa condizione si traduce in un aumento dell'espressione e della secrezione di adipochine ad azione pro infiammatoria in grado di determinare a livello sistemico uno stato di infiammazione di basso grado, di peggiorare la sensibilità insulinica e di contribuire allo sviluppo delle complicanze metaboliche e cardiovascolari associate all'obesità. L'insieme delle evidenze raccolte negli ultimi anni ha rivelato che l'alterazione del cross talk tra adipociti e cellule del sistema immunitario è fondamentale nel determinare l'infiammazione a livello del tessuto adiposo. La comprensione di questo complesso network cellulare potrà fornire nuovi target molecolari per il trattamento dell'obesità e delle sue complicanze.

Parole chiave: tessuto adiposo, infiammazione.

Introduzione

Nelle ultime decadi si è assistito ad un preoccupante aumento nei paesi industrializzati dell'incidenza e prevalenza dell'obesità e del sovrappeso. L'obesità quasi invariabilmente si associa ad altri fattori di

comorbilità come il diabete, la dislipidemia, ed in ultimo la malattia cardiovascolare che costituisce una delle principali cause di morte nei paesi industrializzati ed una delle più importanti voci in termini di costi per la salute pubblica. Numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato che l'obesità, in particolare quella viscerale, è caratterizzata da uno stato di infiammazione cronica di basso grado (1, 2) che contribuisce allo sviluppo delle complicanze associate all'eccesso ponderale.

Per decenni il tessuto adiposo è stato considerato un organo che passivamen-

Indirizzo per la corrispondenza

Dott. Edoardo Dalla Nora
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Sezione di Medicina Interna, Gerontologia
e Nutrizione Clinica
Università di Ferrara
Via Savonarola, 9 - 44100 Ferrara
E-mail: dlldrd@unife.it

te accumula, sotto forma di trigliceridi, l'eccesso di energia introdotta con gli alimenti. Tale visione è stata completamente sovvertita dagli studi compiuti negli ultimi anni che hanno dato all'adipocita ed al tessuto adiposo la dignità di un nuovo organo endocrino in grado di secernere numerose sostanze bioattive (3, 4).

Il tessuto adiposo è in grado di rispondere a stimoli di derivazione centrale e a fattori circolanti, integrando quindi segnali da altri organi e rispondendo mediante la secrezione di un gran numero di sostanze metabolicamente attive che globalmente costituiscono le adipochine o adipocitochine.

Alla famiglia delle adipocitochine appartengono proteine ma anche molecole non proteiche che possono avere effetti su diversi organi e processi fisiologici come sulle funzioni endocrine, sul bilancio energetico, sul sistema cardiovascolare e sul sistema immunitario.

Negli ultimi anni sono state identificate nuove sostanze, secrete dal tessuto adiposo, in grado di promuovere l'infiammazione ma anche di molecole ad azione anti-infiammatoria e con un effetto benefico sulle complicanze metaboliche dell'obesità.

Il tessuto adiposo deve quindi essere visto come un organo che attivamente partecipa a numerosi processi fisiologici, in grado di "comunicare" con altri organi ed influenzarne la funzione. Allo stesso modo è comprensibile come lo stesso tessuto adiposo, quando mal funzionante, sia in grado di compromettere la funzionalità di altri organi.

Adiposopatia e infiammazione del tessuto adiposo

L'obesità si associa ad uno stato cronico di infiammazione sistemica di basso grado: i soggetti obesi sono caratterizzati da

elevati livelli di proteina C reattiva (PCR) circolante (5) ed elevati livelli di PCR e IL 6 predicono lo sviluppo di diabete (6). Analogamente soggetti sottoposti ad un programma multidisciplinare finalizzato al calo ponderale mostrano una parallela riduzione dei livelli circolanti di PCR e IL6 (7).

Di fronte ad un eccessivo introito di energia, l'adipocita è in grado di immagazzinare lipidi andando incontro a modificazioni di dimensioni drammatiche a seconda delle esigenze metaboliche. Tale aumento di dimensioni non comporta una sola modificazione morfologica dell'adipocita ma anche alterazioni di tipo funzionale con una modificazione del pattern di secrezione delle adipochine. Parallelamente a queste modificazioni di tipo funzionale l'"organo adiposo" in toto va incontro a modificazioni nella composizione cellulare, incluse alterazioni nel numero, fenotipo e localizzazione di cellule stromali e del sistema immunitario.

L'adiposopatia (adiposopathy o sick fat) è definita come una condizione patologica del tessuto adiposo e dell'adipocita caratterizzata da alterazioni anatomiche, strutturali e funzionali che contribuiscono allo sviluppo delle comorbilità associate all'obesità (e.g. diabete, ipertensione, dislipidemia, steatosi epatica).

Sebbene il tessuto adiposo sia prevalentemente formato da adipociti, altri tipi cellulari rivestono un ruolo chiave nella funzione e struttura del tessuto adiposo come pre-adipociti, macrofagi, fibroblasti e cellule vascolari. In condizioni di obesità, nell'animale da esperimento e nell'uomo, il tessuto adiposo appare infiltrato da un gran numero di macrofagi. L'entità di tale infiltrato correla direttamente con il grado di adiposità e con lo stato di infiammazione sistemica mentre correla inversamente con la sensibilità insulinica (8, 9). L'infiltra-

to macrofagico appare maggiore nel tessuto adiposo viscerale, rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo (10), in accordo con la stretta correlazione che esiste tra questo distretto e le complicanze metaboliche associate all'obesità. Un drastico calo ponderale, come quello ottenuto con la chirurgia bariatrica, risulta in una significativa riduzione del numero di macrofagi nel tessuto adiposo ed in una riduzione dei fattori pro-infiammatori circolanti (11).

Da un punto di vista fisiopatologico diversi meccanismi possono giocare un ruolo nel determinare l'infiltrato macrofagico. La morte adipocitaria, determinata da necrosi semplice o da fenomeni apoptotici, costituisce di per sé uno stimolo all'attività fagocitica mediata dai macrofagi: in effetti, a livello istologico, i macrofagi si accumulano intorno agli adipociti necrotici nel tessuto adiposo di animali e soggetti obesi in strutture simili a corona (*crown like structures*) (12). La presenza di queste *crown like structure* potrebbe riflettere uno stato proinfiammatorio dovuto, almeno in parte, a una ridotta capacità del macrofago di "ripulire" il tessuto adiposo dalle cellule apoptotiche. In accordo con questa ipotesi Pajvani et al., utilizzando modelli transgenici di lipoatrofia, hanno osservato che nel tessuto adiposo di questi animali, parallelamente ad una massiva apoptosi adipocitaria, si assiste ad un rapido accumulo di macrofagi (13). Un secondo meccanismo fisiopatologico attraverso il quale viene a formarsi l'infiltrato macrofagico è costituito dall'attività chemiotattica: vi sono numerose evidenze che dimostrano un ruolo della via MCP-1/CCR2 nel determinare l'accumulo di monociti nel tessuto adiposo, in corso di obesità (14, 15). Anche la vascolarizzazione del tessuto adiposo sembra svolgere un ruolo fondamentale nella genesi dell'infiltrato infiammatorio: l'obesità si associa ad una

rarefazione della vascolarizzazione del tessuto adiposo con una conseguente ipossia tessutale (16). Questo stato di ischemia relativa potrebbe contribuire ad innescare una serie di risposte infiammatorie come conseguenza di una necrosi adipocitaria indotta dall'ischemia e al conseguente reclutamento di macrofagi. Inoltre l'obesità si associa ad una down regolazione di fattori anti-infiammatori come l'adiponectina e ad una up-regolazione di fattori pro-infiammatori che attivano l'endotelio ed inducono la disfunzione endoteliale (17).

Un ultimo meccanismo in grado di innescare i processi infiammatori a livello del tessuto adiposo è costituito dal flusso di acidi grassi liberi (FFA). Sebbene il tessuto adiposo non sia generalmente considerato un target di lipotossicità, un eccessivo afflusso di FFA o un'eccessiva lipolisi espongono l'adipocita ad un eccessivo carico di acidi grassi. Gli FFA possono legare il complesso TLR4, attivando la risposta infiammatoria (18).

In questo complesso rimodellamento del tessuto adiposo in corso di obesità, non solo l'adipocita va incontro a modificazioni morfologiche e funzionali. I macrofagi presenti a livello del tessuto adiposo infiammato sono fenotipicamente molto differenti rispetto ai macrofagi residenti nel tessuto adiposo normale. Nel 2007 Sattler et. al. (19) hanno evidenziato che l'obesità si associa alla "polarizzazione" dei macrofagi da un fenotipo antinfiammatorio M2, attivato in maniera alternativa e tipicamente presente in condizioni di bilancio energetico negativo, ad un fenotipo M1, attivato in maniera classica, con caratteristiche pro infiammatorie. Recenti studi hanno inoltre evidenziato la presenza di cellule T a livello del tessuto adiposo che potrebbero essere coinvolte nel determinare la polarizzazione del macrofago verso uno specifico fenotipo. Feuerer et

al. (20) hanno evidenziato che nel tessuto adiposo del topo magro sono abbondantemente rappresentati linfociti T CD4+ che sembrano svolgere una azione protettiva, inibendo i macrofagi pro infiammatori. Al contrario, la presenza di linfociti T CD8+ e fattori correlati ai Th1 possono promuovere il reclutamento di macrofagi e la loro polarizzazione verso un fenotipo pro infiammatorio (21).

Il tessuto adiposo contiene inoltre fibroblasti che rivestono un'importanza fondamentale nella produzione della matrice extracellulare. Recenti evidenze mostrano come in corso di adiposopatia i componenti della matrice vengano prodotti in eccesso; tale fattore potrebbe peggiorare la disfunzione del tessuto adiposo interferendo con l'espansione degli adipociti (22) e numerose evidenze sperimentali suggeriscono che l'espansibilità dell'adipocita possa svolgere un ruolo chiave nel prevenire le complicanze metaboliche associate all'obesità e a fenomeni di lipotossicità (23). L'insieme di queste evidenze suggerisce che una corretta "comunicazione intracellulare" è fondamentale per il corretto funzionamento del tessuto adiposo.

Infiammazione e adipochine

A partire dalla fine degli anni '80 sono state identificate numerose sostanze, secrete dal tessuto adiposo, in grado di promuovere l'infiammazione ma anche molecole ad azione anti-infiammatoria e con un effetto benefico sulle complicanze metaboliche dell'obesità. La complessa architettura del tessuto adiposo, comprendente diversi tipi cellulari, e le modificazioni a cui va incontro il tessuto adiposo in corso di obesità, rendono tuttavia difficile decifrare se alcune delle adipochine ad azione infiammatoria vengano espresse prevalentemente a livello adipocitario o piuttosto a

livello delle cellule dell'infiltrato infiammatorio.

Il classico ormone di derivazione adipocitaria è la **leptina**, clonata nel 1994 (24). Questo ormone è secreto in maniera proporzionale alla massa grassa totale. Evidenze sperimentali mostrano che la leptina aumenta la produzione di TNF e IL6 da parte dei monociti e stimola la produzione di CC- chemokines ligands (CCL3, CCL4 e CCL5) da parte dei macrofagi attraverso l'attivazione del signaling JAK2-STAT3 (25). Inoltre la leptina sembra in grado di polarizzare i linfociti T verso un fenotipo Th1 a sfavore del fenotipo Th2 (26).

La **resistina** è una proteina dimerica secreta dal tessuto adiposo, inizialmente identificata nelle cellule 3T3-L1 (27). I livelli di resistina correlano con la massa di tessuto adiposo e con i livelli di insulino resistenza, in modelli murini di obesità su base genetica o indotti dalla dieta (27). L'infusione di resistina è in grado di determinare una marcata insulino-resistenza a livello epatico nel topo (28), tuttavia l'esatto meccanismo di azione della resistina non è noto e gli studi prodotti fino ad ora non sono conclusivi. È stato ipotizzato un possibile effetto diretto della resistina sulla funzione endoteliale: usando come modello di cellule endoteliali di safena umana Verma et al. (29) hanno osservato che la resistina è in grado di promuovere il rilascio di endotelina-1 e di aumentare l'espressione di VCAM-1 e della monocyte chemoattractant chemokine-1 (MCP-1) mentre sembra ridurre l'espressione del TNF- receptor associated factor 3 (TRAF3), un inibitore del signalling del CD40. Altri autori hanno dimostrato che la resistina è in grado di promuovere l'espressione di VCAM-1, ICAM-1 e della pentraxin 3, un marker di infiammazione che mostra una alta omologia con la proteina C reattiva (30).

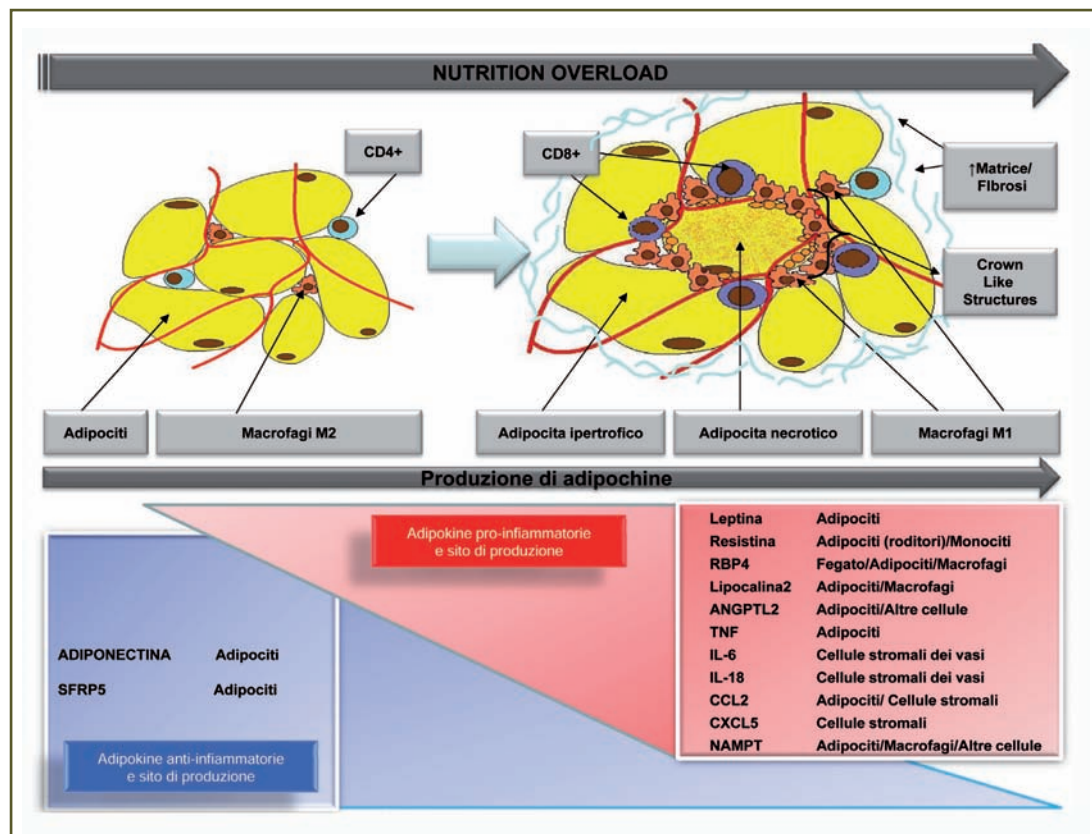


Figura I - Rappresentazione schematica delle modificazioni del tessuto adiposo in corso di obesità.

La **visfatina** (già nota come pre B cell colony enhancing factor) è stata inizialmente identificata come un modulatore della differenziazione dei linfociti B. Successivamente è stata identificata come una adipochina, attivamente prodotta e secreta dal tessuto adiposo e in particolare dal tessuto adiposo viscerale (31). L'espressione della visfatina correla con l'adiposità viscerale nell'uomo e in modelli animali di obesità e i suoi livelli sono stati riscontrati aumentati nei soggetti obesi e diabetici (32). Le sue concentrazioni correlano inoltre positivamente con IL6 e PCR (33).

La **RBP4** è una proteina responsabile del trasporto del retinolo (vitamina A) nell'organismo secreta dal fegato ma anche dall'adipocita (34). La RBP4 sembra

svolgere un ruolo nel metabolismo glucidico come dimostrato dalla riduzione della sensibilità insulinica indotta dalla sua somministrazione, nel topo (34). Nell'uomo elevati livelli di RBP4 si associano alla presenza di alterazioni metaboliche inquadrabili nel contesto della sindrome metabolica (35); inoltre, in condizioni di obesità, la RBP4 appare un marker di obesità viscerale e di infiammazione sistemica (36).

Il **TNF α** è una citochina pro infiammatoria prodotta principalmente dai monociti e dai macrofagi e svolge un ruolo centrale nell'infiammazione e nelle malattie autoimmuni. L'espressione del TNF è aumentata nel tessuto adiposo di modelli animali di obesità e di diabete tipo 2 (37) e la neutralizzazione del signaling del TNF in

animali obesi comporta un miglioramento della sensibilità all'insulina. A livello molecolare il TNF attenua la fosforilazione insulino-mediata di IRS1 nel muscolo e nel tessuto adiposo, promuovendo la insulino-resistenza (38). I livelli di TNF sono aumentati nel tessuto adiposo nel plasma degli individui obesi e la riduzione del peso corporeo in questi individui si traduce in una riduzione dell'espressione di TNF (39). Gli studi clinici sull'uomo che hanno testato la possibilità di inibire il TNF per migliorare la sensibilità insulinica non sono tuttavia conclusivi e la somministrazione di agenti anti-TNF a pazienti con diabete di tipo 2 ha portato a una riduzione dei marcatori di infiammazione sistemica senza un miglioramento della sensibilità insulinica (40). Anche **IL 6** è una citochina infiammatoria che può essere coinvolta nell'insulino-resistenza associata all'obesità. I livelli plasmatici di IL 6 appaiono aumentati nei soggetti obesi (7), si riducono dopo calo ponderale (41) e sembrano predire la possibilità di sviluppare il diabete (6). Tuttavia il ruolo di IL 6 nell'insulino resistenza rimane controverso: IL 6 può sopprimere l'azione dell'insulina sull'epatocita attraverso un meccanismo mediato dall'espressione di SOCS3 (42) ma anche il topo knock out per IL 6 mostra insulino-resistenza (43).

IL 18 è una citochina pro infiammatoria, prodotta anche dal tessuto adiposo, i cui livelli sierici sono aumentati negli individui obesi e si riducono dopo calo ponderale (44). Elevati livelli di IL 18 sono inoltre stati riscontrati nella placca aterosclerotica nell'uomo e potrebbero essere un marker di placca "instabile" (45). Il ruolo di IL 18 tuttavia, rimane controverso: l'overespressione di IL 18 nel ratto risulta in una aumentata espressione di molecole di adesione endoteliale e infiltrazione macrofagica della parete vascolare (46) mentre i

topi deficitari di IL 18 appaiono iperfagici e hanno caratteristiche metaboliche che richiamano la sindrome metabolica (47).

Un'altra adipochina recentemente identificata è la **lipocalin2**, un membro della superfamiglia delle lipocalin proteins, che include anche la RBP4 (48). Le lipocalins legano e trasportano varie molecole lipofile come retinoidi, acido arachidonico e steroidi. La lipocalin 2 è espressa abbondantemente nel tessuto adiposo di soggetti obesi (49) e la sua espressione è indotta da stimoli infiammatori attraverso l'attivazione del fattore nucleare-KB (NFkB) (50). Modelli animali deficitari di lipocalin 2 mostrano un aumentata sensibilità insulinica (51); questo più favorevole profilo metabolico è stato attribuito all'inibizione dell'arachidonato 12-lipoxigenasi, un enzima correlato all'infiammazione e all'insulino-resistenza. Recenti evidenze hanno dimostrato che anche l'**ANGPTL2** (angiopoietin-like protein 2) svolge la funzione di una adipochina e promuove l'infiammazione e l'insulino-resistenza (52). I livelli di ANGPTL2 sono elevati nel plasma e nel tessuto adiposo in topi obesi; inoltre i livelli circolanti di ANGPTL2 correlano positivamente con l'adiposità, i markers di insulino resistenza e con i livelli circolanti di PCR, nell'uomo. La delezione di ANGPTL 2 porta a una riduzione dell'infiammazione, con una down regolazione delle citochine pro infiammatorie e un miglioramento del profilo metabolico nei topi resi obesi con una dieta ipercalorica. Al contrario l'attivazione costitutiva nel tessuto adiposo comporta un peggioramento dell'infiammazione e della resistenza insulinica. L'ANGPTL2 innesca una cascata infiammatoria a livello delle cellule endoteliali, attraverso le integrine, promuovendo il rimodellamento dei vasi sanguigni e la chemiotassi dei macrofagi (52).

L'espressione di **CCL2** o **MCP1** appare

elevata nel tessuto adiposo, in diversi modelli murini di obesità, ma anche nell'uomo (53). Nel topo, elevati livelli di CCL2, originati dal tessuto adiposo, sono sufficienti ad innescare, a livello del tessuto adiposo, il reclutamento dei macrofagi e l'infiammazione e parallelamente a peggiorare la tolleranza glucidica e la sensibilità insulinica (14).

In accordo con queste osservazioni, la delezione di CCL2 protegge il topo dall'infiammazione del tessuto adiposo e dalle alterazioni metaboliche che conseguono alla somministrazione di una dieta ricca di grassi. Analogamente la delezione nel topo di CCR2 (CC chemokine receptor 2), il recettore di CCL2, comporta una curva di accrescimento sovrapponibile a quella dei topi wild type, tuttavia il topo KO non mostra segni di infiammazione del tessuto adiposo e mantiene la sensibilità insulinica, dopo dieta ad alto contenuto di grassi (15).

CXCL5 è secreta dai macrofagi all'interno della frazione vascolo-stromale e appare correlata all'infiammazione del tessuto adiposo e all'insulino resistenza (54). I livelli circolanti di CXCL5 sono più elevati negli obesi insulino resistenti, rispetto agli obesi metabolicamente "normali"; inoltre i livelli di CXCL5 si riducono dopo alcune settimane di restrizione calorica. A livello molecolare CXCL5 interferisce con il signalling insulinico attraverso l'attivazione della via di JAK-STAT attraverso il suo recettore CXC-chemokine receptor 2 (CXCR2). La somministrazione di anticorpi anti CXCL5 migliora la sensibilità insulinica in differenti modelli animali di obesità; inoltre la delezione del gene di CXCR2 migliora la sensibilità insulinica nel topo sottoposto a dieta ricca di grassi (54).

Oltre alle molecole pro infiammatorie, il tessuto adiposo produce alcune molecole ad azione antinfiammatoria come l'adipo-

nectina, e SRFP5, più recentemente identificata come una adipochina.

L'**adiponectina** è un ormone multimerico che circola a livelli che sono inversamente correlati con la massa del tessuto adiposo. Una volta sintetizzata l'adiponectina forma trimeri e successivamente oligomeri formati da 4 a 6 trimeri. Al contrario della leptina, i livelli circolanti di adiponectina correlano con la sensibilità insulinica in modelli murini di obesità ed insulino resistenza sia genetici che correlati alla dieta (55). Nei soggetti obesi i livelli circolanti di leptina sono ridotti rispetto agli individui magri (56). Inoltre la produzione di adiponectina è inibita da stimoli di tipo infiammatorio come IL 6 e TNF (3) ma anche dall'ipossia e dallo stress ossidativo (57).

Diverse evidenze cliniche supportano un ruolo dell'adiponectina nelle complicanze metaboliche associate all'obesità: i suoi livelli correlano inversamente con il tessuto adiposo viscerale, i suoi livelli sono ridotti nei diabetici e inoltre i soggetti con elevati livelli di adiponectina risultano protetti dallo sviluppo di diabete tipo 2 (3). Il ruolo protettivo dell'adiponectina nei confronti delle complicanze metaboliche dell'obesità è ben supportato da numerose evidenze sperimentali in modelli murini di delezione o overespressione del gene dell'adiponectina.

Gli effetti dell'adiponectina sembrano mediati da un'aumentata capacità di ossidare gli acidi grassi in muscolo e fegato, probabilmente attraverso l'attivazione della AMP-activated protein kinase (AMPK) (58) con conseguente riduzione dell'accumulo ectopico di trigliceridi in questi organi. Diversi studi hanno investigato l'associazione tra adiponectina e markers di infiammazione. I livelli plasmatici di adiponectina correlano inversamente con i livelli di PCR nei pazienti diabetici e obesi e

bassi livelli di adiponectina sono associati con elevati livelli di PCR in soggetti sani e non obesi (3, 59). Il TNF, le cui concentrazioni sono aumentate nell'obesità e negli stati di insulino resistenza, è in grado di ridurre la produzione di adiponectina (60). Specularmente l'adiponectina sembra in grado di inibire la produzione e l'attività del TNF α (61) e il topo KO per l'adiponectina presenta elevati livelli circolanti di TNF α . Diversi studi hanno riportato per l'adiponectina anche un possibile effetto diretto a livello della parete vasale.

L'adiponectina possiede una attività antinfiammatoria e può modulare in maniera negativa il processo aterosclerotico. L'adiponectina può inibire l'espressione di alcune molecole di adesione come la vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), E-selectina e intracellular adhesion molecular-1 (ICAM-1). L'adiponectina si

è dimostrata in grado di ridurre la quantità di proteina e l'espressione dei relativi mRNA in cellule endoteliali (62).

Recentemente è stata identificata **SFRP5**, una nuova adipochina con proprietà antiinfiammatorie, che mostra un effetto benefico sulla disfunzione metabolica associata all'obesità (63). SFRP5 si comporta come un modulatore solubile, in grado di sequestrare proteine WNT, prevenendone il legame con i loro recettori. SFRP5 è molto espressa nel tessuto adiposo bianco, dei roditori, tuttavia si presenta down regolata nel tessuto adiposo viscerale di soggetti obesi con insulino resistenza e infiammazione del tessuto adiposo (63). WNT5a, che è antagonizzato da SFRP5, risulta up regolato nei depositi di grasso e il rapporto WNT5a/SFRP5 appare aumentato nell'obesità. WNT5a svolge

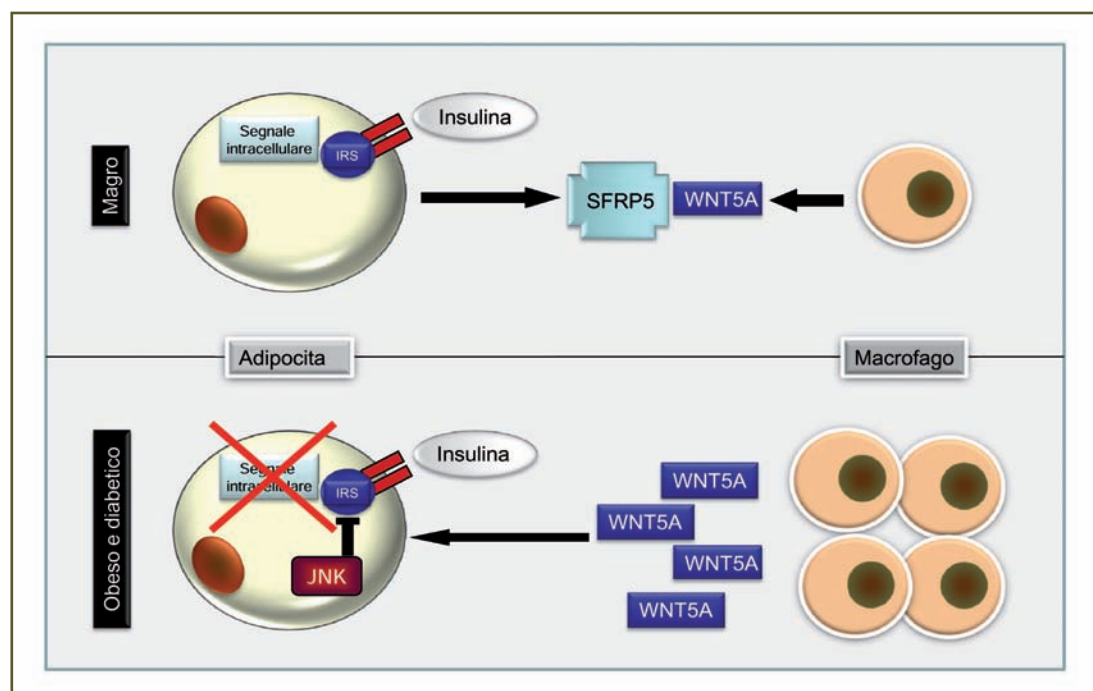


Figura 2 - Cross talk tra adipociti e macrofagi. SFRP5 si comporta come un modulatore solubile, in grado di sequestrare proteine WNT, prevenendone il legame con i loro recettori. SFRP5 è espressa nel tessuto adiposo bianco. WNT5a svolge un ruolo in una varietà di disordini infiammatori.

un ruolo in una varietà di disordini infiammatori (64). Topi in cui manca SFRP5 presentano una riduzione della sensibilità insulinica e segni di steatosi epatica rispetto ai topi di controllo (63). Il peggioramento della disfunzione metabolica indotta dalla mancanza di SFRP5 è inoltre associato ad un aumentato accumulo di macrofagi e una aumentata produzione di citochine infiammatorie (come TNF e IL 6), nel tessuto adiposo. Inoltre JUN N-terminal kinase 1 (JNK1), un target a valle della via non canonica di attivazione di WNT, è attivato nel tessuto adiposo dei topi deficitari di SFRP5, dopo dieta ipercalorica. Evidenze in vitro mostrano che la sovraespressione di SFRP5 inibisce la fosforilazione di JNK1 via WNT5a nel tessuto adiposo e nei macrofagi, inibendo in quest'ultimo la produzione di citochine pro infiammatorie. Inoltre, la delezione di JNK1 in topi deficitari di SFRP5, ripristina la ridotta sensibilità insulinica e l'aumentata infiammazione del tessuto adiposo, osservata nel topo mancante di SFRP5.

Infine, la somministrazione esogena di SFRP5 a topi obesi migliora la sensibilità insulinica e la steatosi epatica. L'insieme di queste osservazioni suggerisce che l'equilibrio tra WNT5a e SFRP5 nel tessuto adiposo gioca un ruolo importante nella regolazione dell'attività di JNK1 nell'adipocita e nel macrofago e quindi nella modulazione dell'infiammazione e delle funzioni metaboliche (64) (*Figura 2*).

Bibliografia

- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011 Feb; 11(2): 85-97.
- Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007 May; 132(6): 2169-80.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003 Dec; 14(6): 561-6.
- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005 May 13; 96(9): 939-49.
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Werner MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999 Dec 8; 282(22): 2131-5.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001 Jul 18; 286(3): 327-34.
- Esposito K, Pontillo A, Di PC, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003 Apr 9; 289(14): 1799-804.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003 Dec; 112(12): 1821-30.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003 Dec; 112(12): 1796-808.
- Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Apr; 90(4): 2282-9.
- Cancello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005 Aug; 54(8): 2277-86.
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005 Nov; 46(11): 2347-55.
- Pajvani UB, Trujillo ME, Combs TP, Iyengar P, Jelicks L, Roth KA, et al. Fat apoptosis

- through targeted activation of caspase 8: a new mouse model of inducible and reversible lipatrophy. *Nat Med* 2005 Jul; 11(7): 797-803.
14. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 2006 Jun; 116(6): 1494-505.
 15. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 2006 Jan; 116(1): 115-24.
 16. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes* 2009 Mar; 58(3): 718-25.
 17. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007 Apr; 56(4): 901-11.
 18. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006 Nov; 116(11): 3015-25.
 19. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007 Jan; 117(1): 175-84.
 20. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 2009 Aug; 15(8): 930-9.
 21. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 2009 Aug; 15(8): 930-9.
 22. Khan T, Muise ES, Iyengar P, Wang ZV, Chandalia M, Abate N, et al. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol Cell Biol* 2009 Mar; 29(6): 1575-91.
 23. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev* 2007 Jun; 65(6 Pt 2): S7-12.
 24. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 Dec 1; 372(6505): 425-32.
 25. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999 May 25; 194(1): 6-11.
 26. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998 Aug 27; 394(6696): 897-901.
 27. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001 Jan 18; 409(6818): 307-12.
 28. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003 Jan; 111(2): 225-30.
 29. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003 Aug 12; 108(6): 736-40.
 30. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 Feb 6; 314(2): 415-9.
 31. Revollo JR, Korner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007 Nov; 6(5): 363-75.
 32. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Apr; 91(4): 1578-81.

33. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 Nov; 67(5): 796-800.
34. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005 Jul 21; 436(7049): 356-62.
35. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006 Jun 15; 354(24): 2552-63.
36. Balagopal P, Graham TE, Kahn BB, Altomare A, Funanage V, George D. Reduction of elevated serum retinol binding protein in obese children by lifestyle intervention: association with subclinical inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 May; 92(5): 1971-4.
37. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993 Jan 1; 259(5091): 87-91.
38. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α . *J Clin Invest* 1994 Oct; 94(4): 1543-9.
39. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995 May; 95(5): 2111-9.
40. Dominguez H, Storgaard H, Rask-Madsen C, Steffen HT, Ihlemann N, Baunbjerg ND, et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- α blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes. *J Vasc Res* 2005 Nov; 42(6): 517-25.
41. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002 Feb 19; 105(7): 804-9.
42. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003 Apr 18; 278(16): 13740-6.
43. Matthews VB, Allen TL, Risis S, Chan MH, Henstridge DC, Watson N, et al. Interleukin-6-deficient mice develop hepatic inflammation and systemic insulin resistance. *Diabetologia* 2010 Nov; 53(11): 2431-41.
44. Wood IS, Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P. The pro-inflammatory cytokine IL-18 is expressed in human adipose tissue and strongly upregulated by TNF α in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 Nov 18; 337(2): 422-9.
45. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Leseche G, Chvatchko Y, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001 Oct 2; 104(14): 1598-603.
46. Tan HW, Liu X, Bi XP, Xing SS, Li L, Gong HP, et al. IL-18 overexpression promotes vascular inflammation and remodeling in a rat model of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010 Feb; 208(2): 350-7.
47. Netea MG, Joosten LA, Lewis E, Jensen DR, Voshol PJ, Kullberg BJ, et al. Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2006 Jun; 12(6): 650-6.
48. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, Leroith D, Bernlohr DA, Chen X. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages. *Mol Endocrinol* 2008 Jun; 22(6): 1416-26.
49. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem* 2007 Jan; 53(1): 34-41.
50. Cowland JB, Muta T, Borregaard N. IL-1 β -specific up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin is controlled by I κ B- ζ . *J Immunol* 2006 May 1; 176(9): 5559-66.
51. Law IK, Xu A, Lam KS, Berger T, Mak TW, Vanhoutte PM, et al. Lipocalin-2 deficiency attenuates insulin resistance associated with

- aging and obesity. *Diabetes* 2010 Apr; 59(4): 872-82.
52. Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, Ito Y, Endo M, et al. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab* 2009 Sep; 10(3): 178-88.
 53. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 Jun 10; 100(12): 7265-70.
 54. Chavey C, Lazennec G, Lagarrigue S, Clape C, Iankova I, Teyssier J, et al. CXC ligand 5 is an adipose-tissue derived factor that links obesity to insulin resistance. *Cell Metab* 2009 Apr; 9(4): 339-49.
 55. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001 Aug; 7(8): 941-6.
 56. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004 Nov; 68(11): 975-81.
 57. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007 Apr; 56(4): 901-11.
 58. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002 Nov; 8(11): 1288-95.
 59. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003 Feb 11; 107(5): 671-4.
 60. Kappes A, Loffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Horm Metab Res* 2000 Nov; 32(11-12): 548-54.
 61. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004 Jul; 40(1): 177-84.
 62. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999 Dec 21; 100(25): 2473-6.
 63. Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Gokce N, Shibata R, et al. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science* 2010 Jul 23; 329(5990): 454-7.
 64. Laudes M. Role of WNT signalling in the determination of human mesenchymal stem cells into preadipocytes. *J Mol Endocrinol* 2011; 46(2): R65-R72.