

O adipócito como uma célula auto-reguladora

The adipocyte as an autoregulatory cell

Diogo Pestana*¹, Conceição Calhau**² e Rosário Monteiro***³

¹ Estudante de doutoramento e docente voluntário da FMUP, Serviço de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

² Professora Auxiliar da FMUP, Serviço de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

³ Professora Auxiliar Convidada da FMUP, Serviço de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

O reconhecimento do estatuto do tecido adiposo como órgão endócrino, com capacidade de integrar estímulos provindos de outros órgãos e de responder produzindo factores com actividade autócrina, parácrina e/ou endócrina é fundamental para a compreensão do adipócito como célula auto-reguladora. O interesse no estudo da modulação das características do tecido adiposo por factores ambientais, tem abrangido quer a influência de componentes normais da dieta, como favorecedores de um desenvolvimento adequado do tecido adiposo ou, num cenário oposto, o estudo do efeito de contaminantes dos alimentos, como os poluentes ambientais persistentes veiculados pela alimentação na etiologia da obesidade. Qualquer uma destas abordagens tem o potencial de contribuir para esclarecer os mecanismos que conduzem à obesidade e ao desenvolvimento das suas complicações.

Palavras-chave: tecido adiposo, órgão endócrino, adipócito, adipocinas

Explorando o tecido adiposo

O tecido adiposo (TA) representa um tecido conjuntivo especial, caracterizado pela presença de adipócitos com lípidos no seu citoplasma. Estas células repletas de gordura são individualmente mantidas no tecido por delicadas fibras reticulares, formando um agrupamento em lóbulos delimitados por septos fibrosos, cercados por uma rica rede capilar e nervosa [1]. Apesar de vários tipos celulares poderem acumular lípidos, incluindo macrófagos, hepatócitos e miócitos, os adipócitos têm características morfológicas especiais, que lhes permitem

Abstract

The recognition of the status of adipose tissue as an endocrine organ capable of integrating stimuli from other organs and respond by producing active autocrine, paracrine and/or endocrine factors is fundamental to the understanding of adipocyte cell as autoregulatory. The interest in studying the modulation of the adipose tissue by environmental factors has covered both the influence of normal components of the diet, as promoters of a proper development of adipose tissue or in an opposite scenario, the study of the effect of food contaminants, as persistent environmental pollutants, in the etiology of obesity. Either of these approaches has the potential to contribute to clarify the mechanisms leading to obesity and the development of its complications.

Keywords: adipose tissue, endocrine organ, adipocyte cell, adipokines

armazenar gotículas lipídicas de grande dimensão, rodeadas por uma proteína específica, a perilipina [2]. No entanto, apenas um terço do TA contém adipócitos maduros. Os restantes dois terços deste tecido, que constituem a fracção estromal e vascular, são constituídos por uma combinação de pequenos vasos sanguíneos, tecido nervoso, macrófagos, fibroblastos, pericitos, células sanguíneas, células endoteliais e células precursoras de adipócitos, conhecidas como pré-adipócitos [3]. Esta multicelularidade representa uma ampla gama de alvos para um extenso *crosstalk* autócrino e parácrino.

* dpestana@med.up.pt

** ccalhau@med.up.pt

*** rosariom@med.up.pt

O entendimento do TA como órgão colide com a definição clássica de localização específica dos outros órgãos. Este facto prende-se com uma distribuição de depósitos de gordura dispersos por todo o corpo, sem uma ligação física. Apesar de representar um dos maiores compartimentos do corpo, a classificação de depósitos de TA específicos, com base na sua localização anatómica e funcionalidade fisiológica tem sido difícil. [1, 4]. Desta forma, a totalidade do TA é representada pela soma de todos os depósitos de gordura, geralmente, excluindo a medula óssea, bem como as pequenas quantidades de gordura contida nas mãos, pés e cabeça.

A massa total de gordura é subcategorizada no TA subcutâneo e interno. O primeiro consiste de uma camada de gordura encontrada entre a derme e a aponeuroses e fâscias dos músculos, podendo ainda ser subdividida em TA subcutâneo superficial e profundo. Por sua vez, o compartimento interno agrupa toda a gordura visceral e não visceral, juntamente com outros depósitos raros ou quantitativamente muito pequenos [1]. Através de um olhar mais pormenorizado sobre os adipócitos, é possível entender as suas capacidades únicas. Com uma forma esférica característica, tem a capacidade de variar enormemente em tamanho (entre 20 µm e 200 µm de diâmetro). Uma membrana fina, rodeada pela perilipina, separa a interface das gotículas de gordura da matriz citoplasmática. Por sua vez, as gotículas lipídicas coalescentes contêm uma mistura de lípidos neutros, triacilgliceróis, ácidos gordos, fosfolípidos e colesterol, sendo que cerca de 95% do conteúdo lipídico total armazenado é representada por triacilgliceróis [1].

Da célula estaminal ao adipócito

O TA, assim como o músculo e o osso, têm origem mesodérmica. As células estaminais do mesênquima são capazes de se diferenciar em adipócitos, osteoblastos, condrócitos, mioblastos, e tecido conjuntivo. Os adipócitos surgem a partir de uma via sequencial de diferenciação, a partir do momento em que as células estaminais do mesênquima são comprometidas com a linhagem dos adipócitos, através de sinais apropriados de desenvolvimento. A transição de pré-adipócitos a adipócitos envolve quatro etapas: a paragem do crescimento, expansão clonal, a diferenciação inicial e diferenciação terminal. Estes estágios são regulados por uma cascata transcricional, envolvendo o receptor nuclear PPAR

e membros da família C/EBPs (*CCAAT-enhancer-binding proteins*) [2].

Por sua vez, os adipócitos são capazes de aumentar até 20 vezes o seu diâmetro e vários milhares de vezes o seu volume de forma a acomodar o aumento da carga lipídica. No entanto, o aumento do tamanho dos adipócitos não é indefinido, podendo ocorrer a formação de novos adipócitos a partir do conjunto precursor, uma vez atingida a capacidade máxima. Dado que cerca de 90% do volume da célula é uma gota lipídica, o núcleo torna-se uma estrutura semilunar achatada empurrado contra a periferia da célula com a fina borda citoplasmática. Os adipócitos brancos maduros contêm uma única e grande gota lipídica e são descritos como uniloculares. Contudo, durante o seu desenvolvimento, são transitoriamente multiloculares, contendo múltiplas gotículas lipídicas antes de estas finalmente se fundirem numa única gota de grande tamanho [1].

Plasticidade do tecido adiposo

Além de seu papel de isolamento e de suporte mecânico, o TA tem sido tradicionalmente definido como um dos principais locais de armazenamento de energia excedente. De facto, durante os períodos de aumento na ingestão alimentar e/ou diminuição do gasto energético, a energia excedente é depositada de forma eficiente no TA sob a forma de triacilgliceróis. Este processo é mediado por enzimas lipogénicas. No entanto, no jejum e/ou quando o gasto energético aumenta, as reservas de lípidos são libertadas para fornecer combustível para produção de energia. Portanto, os adipócitos contêm igualmente lípases que hidrolizam os triacilgliceróis em glicerol e ácidos gordos, que podem então ser transportados no sangue para o fígado e músculos, onde são oxidados [5].

A incapacidade de desenvolver uma massa de TA adequada (lipodistrofia) ou a absoluta falta de massa de TA, bem como um aumento no tamanho dos adipócitos, associado com a adiposidade crescente, resulta em resistência grave à insulina e diabetes [6]. O aumento do tamanho dos adipócitos pode representar uma falha do TA para expandir e, portanto, de ser incapaz de acomodar o influxo de energia, promovendo um aumento da massa de TA através de um aumento no tamanho celular (hipertrofia dos adipócitos) e número de células (hiperplasia). Como em todos os tecidos, os adipócitos têm um ciclo de vida natural. Embora a taxa exacta de substituição dos adipócitos não seja conhecida, estudos recentes

têm demonstrado que o TA branco pode conter bolsas de adipócitos mortos ou moribundos, muitas vezes cercada por macrófagos que fagocitam as gotículas lipídicas e, finalmente, formam células gigantes multinucleadas. A verdade é que em seres humanos e ratos obesos, a necrose de adipócitos está aumentada até 30 vezes [2].

O mecanismo pelo qual a hipertrofia pode promover a morte dos adipócitos não é clara, mas o stresse imposto sobre os adipócitos pela criação e expansão de gotículas lipídicas manifesta-se de forma proeminente no retículo endoplasmático (ER) e na mitocôndria [6]. Sabendo a correlação da hipertrofia dos adipócitos com inflamação e disfunção, nós demonstramos que os adipócitos de maior tamanho são mais susceptíveis a ruptura, quando expostos a forças físicas comuns [7]. É, portanto, muito provável que a ruptura e necrose dos adipócitos no interior da cavidade visceral possam contribuir para ampliar a chamada para os macrófagos para o TA, o que representa um importante elo entre a obesidade visceral e inflamação.

O tecido adiposo como órgão endócrino

Em 1994, a descoberta da leptina, um factor de saciedade produzido predominantemente pelo TA, acrescentou uma nova dimensão ao nosso entendimento da função do TA. Esta descoberta demonstrou que este tecido era capaz de emitir sinais para regular a ingestão alimentar e o gasto energético e, assim, orquestrar alterações no balanço energético e estado nutricional do organismo [5]. Nesta linha de pensamento, o TA de mamíferos é agora bem reconhecido, não só como um reservatório para o excesso de nutrientes, mas também como um órgão activo. O TA segrega substâncias activas com capacidade endócrina, parácrina e autócrina em resposta a diferentes estímulos, sendo parte integrante de inúmeros processos fisiológicos, bem como de estados patológicos. Algumas são específicas para os adipócitos, como as adipocinas leptina e adiponectina, e outras podem ser produzidas por vários tipos de células no TA e incluem as citocinas inflamatórias (TNF α e IL-6), quimiocinas, proteínas de fase aguda, os componentes do sistema complemento, eicosanóides, bem como moléculas com propriedades anti-inflamatórias [8].

Embora os factores que regulam a hipertrofia dos adipócitos *versus* hiperplasia permaneçam obscuros, há uma crescente evidência que sugere que os processos que permitem a acumulação de lípidos também

impõem um stresse significativo sobre os adipócitos, levando à sua activação e consequente produção e libertação de adipocinas. Assim, o TA está envolvido no desenvolvimento da síndrome metabólica e na regulação da imunidade e inflamação [9].

Adipócito como célula auto-reguladora

O reconhecimento do adipócito como célula auto-reguladora prende-se com o conhecimento dos produtos de secreção dos adipócitos que têm a possibilidade de actuar na própria célula produtora ou em outros adipócitos mais ou menos distantes. Dois desses factores, cuja produção e efeitos no TA têm sido alvo de interesse e estudo no Serviço de Bioquímica da FMUP, são o cortisol e os estrogénios.

A enzima desidrogenase dos 11-beta-hidroxi-esteróides (11beta-HSD) tem um papel central na determinação da concentração de cortisol no TA. A acção desta enzima é bidireccional, embora no TA, particularmente no visceral, predomine a actividade de 11beta-reductase (11beta-HSD de tipo 1), que realiza a re-activação da cortisona circulante em cortisol, o metabolito activo, e, desta forma, amplifica a acção dos glicocorticóides e facilita a diferenciação dos adipócitos. Deste modo, a expressão desta enzima foi relacionada com a obesidade visceral. Estudos em animais têm também demonstrado que o aumento da expressão da 11beta-HSD de tipo 1 induz complicações semelhantes à síndrome metabólica e que, por outro lado, animais que não expressam a 11beta-HSD de tipo 1 não desenvolvem características da síndrome metabólica, isto é, são resistentes à obesidade e à intolerância à glicose induzidas por uma dieta hiperlipídica, mantendo um perfil lipídico favorável [10].

No TA, os pré-adipócitos contribuem de forma preponderante para a capacidade de produção de estrogénios no tecido, capacidade esta que é reduzida após diferenciação. Entre os efeitos dos estrogénios no TA, encontram-se bem documentadas a inibição da expressão da lipase das lipoproteínas e o aumento da expressão de leptina. Pela sua acção na lipase das lipoproteínas, os estrogénios podem contribuir directamente para a redução da acumulação lipídica pelo envolvimento desta enzima na lipogénese e re-esterificação de ácidos gordos. Os estrogénios podem também aumentar a lipólise ao estimularem a lipase sensível a hormonas e a oxidação em beta dos ácidos gordos. Algumas das acções dos estrogénios são específicas para depósitos

de gordura de diferentes localizações, isto é, no TA subcutâneo inibem a lipólise através do aumento da expressão de receptores adrenérgicos de tipo alfa2A (anti-lipolíticos). Estes efeitos, juntamente com a maior produção destas hormonas nesta localização, favorecem a maior acumulação gluteofemoral de TA nas mulheres, reflectindo o papel dos estrogénios na determinação da distribuição da gordura corporal.

O papel dos estrogénios na diferenciação dos adipócitos não é muito claro, mas demonstrou-se que estas hormonas diminuem o número de pré-adipócitos, por limitarem a taxa exagerada de divisões celulares que ocorre na sua ausência. Por outro lado, na puberdade, as mulheres adquirem TA caracterizado por hiperplasia, sendo que os estrogénios parecem desempenhar um papel neste aumento do número de adipócitos. No que diz respeito à diferenciação, os estrogénios são pró-adipogénicos. No entanto, apesar de estarem relacionados com um efeito facilitador na diferenciação de adipócitos, estas hormonas são geralmente relacionadas com a diminuição da quantidade total de gordura corporal e da hipertrofia dos adipócitos [11].

Modulação da biologia do tecido adiposo

O interesse no estudo da modulação das características do TA por factores ambientais, particularmente por componentes da dieta tem um interesse inquestionável, dada a sua influência no desenvolvimento da obesidade. De facto, o interesse neste estudo tem abrangido quer a influência de componentes normais da dieta, como compostos fitoquímicos, como favorecedores de um desenvolvimento adequado do TA ou, num cenário oposto, o estudo do efeito de contaminantes dos alimentos, como os poluentes ambientais persistentes veiculados pela alimentação na etiologia da obesidade, sendo que qualquer uma destas abordagens tem o potencial de contribuir para esclarecer os mecanismos que conduzem à obesidade e ao desenvolvimento das suas complicações.

Investigações realizadas no nosso grupo, no âmbito do primeiro objectivo, consistiram no tratamento de ratos Wistar machos durante 2 ou 6 meses com vinho tinto ou chá verde, respectivamente. Em ambas as experiências, os animais tratados com vinho tinto ou com chá verde tiveram um ganho de peso menor ao longo do tratamento e os seus adipócitos eram menores do que os encontrados nos animais controlo. Parte destes efeitos estavam

provavelmente relacionados com o aumento da produção de estrogénios pelo TA, induzido pelos tratamentos, e traduziram-se ainda em outras alterações importantes na biologia deste tecido. Estes trabalhos demonstraram a capacidade de compostos bioactivos, presentes em alguns alimentos de origem vegetal, modularem a aromatase. Esta capacidade de interferência na síntese de estrogénios, e o seu efeito confirmado na redução do tamanho dos adipócitos, poderão contribuir para uma redução dos eventos inflamatórios no organismo e, por essa razão, uma melhoria da síndrome metabólica e patologias associadas.

Por outro lado, condições ambientais que implicam a exposição a substâncias químicas que mimetizam hormonas endógenas são apontadas como responsáveis por diversos efeitos adversos na saúde humana, incluindo infertilidade, desenvolvimento pré-natal e infantil anormal, e cancro. Recentemente, tem sido destacado o papel de tóxicos ambientais na etiologia da obesidade. A hipótese dos “obesogénios ambientais” associa poluentes ambientais (compostos químicos xenobióticos persistentes no meio ambiente (POPs – Poluentes Orgânicos Persistentes)) à interferência com a homeostasia energética. É relativamente fácil demonstrar o paralelismo entre o aumento da prevalência de obesidade, com o aumento do uso de substâncias químicas orgânicas ou sintéticas, dos seus níveis no ambiente e da consequente exposição humana a estes [12]. Um passo preponderante nesta associação é a demonstração de que estes compostos se acumulam no TA, nas diferentes populações, para que depois se possa estabelecer uma relação entre a sua presença e a alteração metabólica que predispõe para a obesidade.

Resultados do nosso grupo, em que se avaliaram amostras de TA colhidas de indivíduos obesos submetidos a cirurgias no Hospital de São João, revelaram a presença de POPs, concretamente de pesticidas organoclorados, em todas as amostras analisadas, sendo o hexaclorobenzeno, o metoxicloro e o o,p'-DDT os mais encontrados. O o,p'-DDT foi encontrado em 95% das amostras de TA visceral (0.0084 mg/kg por amostra) e de TA subcutâneo (0.0075 mg/kg por amostra). Estes resultados preliminares constituirão a base para a determinação do impacto metabólico dos contaminantes mais prevalentes no TA.

Bibliografia

1. Yang K, Adipose Tissue Protocols, Walker J, Second Edition, 2008, Humana Press
2. Gesta S, Tseng YH and Kahn CR, Developmental origin of fat: tracking obesity to its source, *Cell*, 2007, 131(2), 242-56
3. Avram AS, Avram MM and James WD, Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue, *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53(4), 671-83
4. Shen W *et al*, Adipose quantification by imaging methods: a proposed classification, *Obesity Res*, 2003, 11, 5-16
5. Sethi JK and Vidal-Puig AJ, Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation, *J Lipid Res*, 2007, 48(6), 1253-62
6. Lionetti L *et al*, From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation, *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(2), 146-52
7. Monteiro R *et al*, Adipocyte size and liability to cell death, *Obes Surg*, 2006, 16, 804-6
8. Kershaw EE and Flier JS, Adipose tissue as an endocrine organ, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6), 2548-56
9. Vachharajani V and Granger DN, Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity, *IUBMB Life*, 2009, 61(4), 424-30
10. Paulsen S *et al*, 11 β -HSD type 1 expression in human adipose tissue: impact of gender, obesity and fat localization, *Obesity*, 2007, 15, 1954-58
11. Cooke PS and Naaz A, Role of estrogens in adipocyte development and function, *Exp Biol Med (Maywood)*, 2004, 229, 1127-35
12. Baillie-Hamilton PF, Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic, *J Altern Complement Med*, 2002, 8(2), 185-9