

Polarização de macrófagos na obesidade: mini-revisão

Polarization of macrophages in obesity: a short review

Bruna Madeleine da Silva Simplicio Flor, Camila de Castello Branco Boccato, Débora Penna Chaves Bertazzo, Maria Fernanda Rosa Dezan, Giovanna Rosa Degasperi

Faculdade de Medicina – Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC- Campinas

Endereço para correspondência:

Giovanna Rosa Degasperi

Av. John Boyd Dunlop – s/n.º; CEP: 13060-904; Jd. Ipaussurama - Campinas - SP

E-mail: giovannadegasperi@puc-campinas.edu.br

Resumo

Os macrófagos, importantes células da resposta imunológica inata, possuem a capacidade de se polarizar em dois tipos fenotípicos diferentes e assumir, assim, funções diferenciadas. Tais células são importantes componentes da gênese e manutenção da resposta inflamatória. A inflamação, por sua vez, é um processo biológico fundamental, não apenas para a proteção do hospedeiro contra agentes patogênicos, mas também para a reparação celular. Porém, o estado de inflamação sistêmica crônica pode levar ao desenvolvimento de doenças inflamatórias. O presente artigo é uma revisão de literatura cujo objetivo é expor o papel da polarização dos macrófagos na patogênese da obesidade, papel este que foi evidenciado na última década. O conhecimento sobre o fenótipo dos macrófagos, bem como das moléculas associadas a esse processo e suas interações, é uma nova e promissora estratégia para o desenvolvimento condutas terapêuticas, mediadas por macrófagos, para o tratamento da obesidade.

Palavras-chave: Macrófagos; Polarização; Inflamação; Obesidade.

Abstract

Macrophages are important cells of the innate immune response, which have the ability to polarize into two different phenotypes and assume differentiated functions. Such cells are important components of the genesis and maintenance of the inflammatory response. Inflammation is a fundamental biological process, not only for host protection against pathogens, but also for cell repair. However, the state of chronic systemic inflammation may lead to the development of chronic inflammatory diseases. The present article is a literature review whose objective is to expose the role of macrophage polarization in the pathogenesis of obesity, a role that has been evidenced in the last decade. Based on this review, we will point out the knowledge about the phenotype of macrophages, as well as the molecules associated with this process and their interactions, as a new and promising strategy for the development of new macrophages mediated therapeutic approaches for the treatment of obesity.

Key words: Macrophages; Polarization; Inflammation; Obesity.

Polarização de macrófagos na obesidade

Macrófagos, originalmente reconhecidos por seu papel fundamental na imunidade inata, pertencem classicamente ao sistema fagocítico mononuclear e são derivados de monócitos circulantes, que, por sua vez, são derivados da linhagem mielóide dos progenitores da medula óssea. Os macrófagos são células altamente plásticas e, desta forma, em resposta a estímulos micro ambientais, podem ser polarizados para fenótipos diferentes.

O conceito de polarização de macrófagos foi definido pela primeira vez em 1992 com a descoberta de que a IL-4 inibe a explosão respiratória de macrófago, ao mesmo tempo que aumenta a expressão dos receptores MHC de classe II⁽¹⁾. Desde então, dois fenótipos opostos foram definidos e identificados em várias condições patológicas: os macrófagos classicamente ativados ou M1 e macrófagos alternativamente ativados, também conhecidos como M2⁽²⁻⁴⁾.

A caracterização M1/M2 foi determinada em analogia a nomenclatura Th1/Th2 de células T que são designadas por Th1 ou Th2, em função das citocinas que secretam, bem como daquelas que são indutoras de cada um desses fenótipos. Com relação aos macrófagos, sabe-se que o fenótipo M1 diferencia-se sob a influência de citocinas pró-inflamatórias a exemplo do IFN- γ enquanto o fenótipo M2 tem como indutores as citocinas IL-4, IL-10 e IL-13⁽⁵⁻⁷⁾.

A polarização de macrófagos induzida por citocinas, é dependente da via de sinalização JAK/STAT. Na condução do fenótipo M2, IL-4 e IL-13 induzem a polarização através da ativação de STAT6 por meio do receptor de IL-4 α (IL-4R α), enquanto a IL-10 promove o fenótipo M2 através da ativação de STAT3 por intermédio de IL-10R. A ligação de IL-4 a seu receptor recruta JAK1 e JAK3, levando a ativação e translocação de STAT6⁽⁸⁾. Foi demonstrado também, que o PPAR γ desempenha um papel importante na modulação da polarização M2 de macrófagos induzida por IL-4 ou mesmo IL-13⁽⁹⁾. Estudos usando macrófagos com deficiência de PPAR γ , mostraram o papel desse receptor nuclear na promoção da ativação de M2 para proteger os camundongos contra a resistência à insulina⁽¹⁰⁾. Um papel semelhante também foi encontrado para o PPAR δ na determinação da polarização de macrófagos⁽¹¹⁾.

Classicamente, os macrófagos M1 atuam no início e manutenção da inflamação e apresentam forte atividade microbicida e tumoricida, enquanto os macrófagos M2 diferenciam-se mais tardiamente e estão envolvidos na resolução da inflamação e regeneração tecidual^(12,13).

A identidade dos macrófagos M1 consiste na produção de intermediários reativos de oxigênio (EROs), óxido nítrico sintase-2 (NOS-2/iNOS), intermediários independentes de nitrogênio reativo (RNI) e de citocinas pró-inflamatórias como TNF α , IL-1 β e IL-6⁽¹⁴⁾. TNF α é uma das primeiras citocinas secretadas por macrófagos durante uma infecção, está crucialmente envolvida no choque séptico e, junto à IL-6, inicia a fase aguda no fígado⁽¹⁵⁾. Dependendo das vias de sinalização que são ativadas após a ligação do receptor, IL-6 também pode ter propriedades anti-inflamatórias⁽¹⁶⁾. IL-1 β é um pirógeno forte, e, além disso, pode induzir a secreção de prostaglandinas no sistema nervoso central. Notavelmente, IL-1 β e TNF- α são ambos indutores potentes de IL-6 e assim amplificam a cascata inflamatória⁽¹⁷⁾. Por outro lado, os macrófagos M2 caracterizam-se pela produção de citocinas anti-inflamatórias, bem como ornitina e poliaminas através da via arginase, e não há produção de NO ou EROS^(18,19). Com relação aos receptores semelhantes a toll (TLR) em macrófagos, foi demonstrado que a expressão de TLR2 ou TLR4 é significativamente maior nos macrófagos M1 quando comparado aos M2⁽²⁰⁾. Ainda, a ausência de TLR4 conduz os macrófagos em direção a

um fenótipo M2⁽²¹⁾ indicando que a ativação e a polarização são, em parte, dependentes de TLRs.

O catabolismo de aminoácidos representa um mecanismo fundamental pelo qual os macrófagos M1 e M2 exercem suas funções antimicrobianas e imunorreguladoras. Estudos mostram que especialmente duas enzimas diferentes, a indolamina 2,3-dioxigenase 1 (IDO1), 2 (IDO2) são capazes de catalisar o catabolismo do triptofano, sendo que a IDO1 demonstrou potentes atividades antimicrobianas *in vitro*. Através do esgotamento do aminoácido essencial triptofano, a IDO1 pode controlar uma gama de agentes patogênicos, incluindo vírus, bactérias e protozoários⁽²²⁻²⁴⁾. Embora IDO1 seja expressa por vários tecidos, incluindo o epidídimo, o útero, o baço, o intestino delgado e a próstata⁽²⁵⁾, é considerada também como marcador de macrófagos M1, auxiliando desta forma na atividade microbicida dos mesmos⁽⁵⁾. Especificidades metabólicas nos macrófagos também conduzem a alterações na atividade microbicida. Foi descrito que após a ativação com estímulos pró-inflamatórios como LPS ou IFN- γ , os macrófagos M1 sofrem uma reprogramação metabólica e exibem taxas aumentadas de glicólise e diminuição da fosforilação oxidativa⁽²⁶⁾, possibilitando, desta forma, que essas células cumpram suas funções efetoras, como produção de EROS ou NO, fagocitose e secreção de mediadores inflamatórios no contexto de uma infecção bacteriana. Enquanto os macrófagos M1 estimulam a rota da glicólise, os macrófagos M2 exibem um fenótipo oxidativo gerando ATP pela fosforilação oxidativa⁽²⁷⁾.

Na última década, tornou-se evidente o papel dos macrófagos na patogênese de doenças inflamatórias crônicas como a obesidade e o diabetes tipo 2⁽²⁸⁾. A obesidade é uma doença metabólica prevalente caracterizada por acúmulo excessivo de tecido adiposo branco devido à ingesta aumentada de alimentos e mudanças no estilo de vida e que leva ao desenvolvimento de um estado inflamatório crônico sistêmico de baixo grau⁽²⁹⁻³¹⁾. Um fator importante na inflamação crônica sistêmica de baixo grau na obesidade é o número aumentado de macrófagos pró-inflamatórios e a produção e função desreguladas de hormônios e citocinas no tecido adiposo⁽³²⁾. Além do seu papel de armazenar energia, o tecido adiposo é um importante órgão endócrino, de tal modo que sua disfunção contribui fortemente para o início e exacerbação do diabetes tipo 2⁽³³⁾.

Um fator de predisposição importante para este tipo de diabetes é a resistência à insulina induzida pela obesidade devido à inibição da via de sinalização da insulina, levando a hiperglicemia⁽³³⁾. A produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos M1 contribui para a resistência à insulina. Já nos macrófagos M2, as citocinas contribuem para uma reversão do estado inflamatório⁽⁶⁾. Foi observado que em pacientes obesos, o acúmulo de macrófagos pró-inflamatórios no tecido adiposo contribui para a resistência sistêmica à insulina e, nesses pacientes, a cirurgia de bypass gástrico pode reduzir o número de macrófagos no tecido adiposo, contribuindo para o aumento da sensibilidade à insulina^(34, 35).

A inflamação é um processo biológico fundamental cujo papel não é apenas permitir a proteção do hospedeiro contra agentes patogênicos, mas também estimular e modular a reparação e a cura quando ocorre dano celular. Durante um evento inflamatório, uma vez que a injúria inicial está contida, ocorre restauração da homeostasia do tecido. A incapacidade de resolver adequadamente um estímulo inflamatório pode resultar em ativação persistente do sistema imunológico, causando danos nos tecidos e doenças. Estudos publicados nas últimas décadas demonstraram que a obesidade induz um estado de inflamação sistêmica crônica de baixo grau⁽³⁶⁻³⁸⁾. De modo importante, a inflamação que acompanha a obesidade é distintamente diferente da inflamação aguda, já que o estímulo inflamatório não é resolvido. A inflamação crônica de baixo grau está envolvida na etiologia não somente do diabetes tipo 2, mas também

da aterosclerose, hipertensão, e até mesmo certos tipos de tumores, que podem estar associados à obesidade ⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Em 1993, um estudo de Hotamisligil demonstrou alta expressão da citocina pró-inflamatória TNF- α em tecido adiposo de roedores obesos ⁽⁴²⁾. Posteriormente, foi caracterizado que a secreção de TNF- α , bem como de outras citocinas pró-inflamatórias era proveniente de macrófagos M1 em tecido adiposo e que tais citocinas estavam associadas à resistência à insulina ⁽⁴³⁾. Esses estudos históricos foram os primeiros a associar obesidade, resistência à insulina, macrófagos no tecido adiposo e inflamação.

O aumento da produção de citocinas por macrófagos M1 e/ou sinais anti-inflamatórios reduzidos dos macrófagos M2 promovem a disfunção do tecido adiposo e prejudica a tolerância à glicose. Mais tarde, observou-se que na obesidade, o acúmulo de macrófagos não se limita ao tecido adiposo, havendo macrófagos que se acumulam em muitos outros órgãos críticos para a homeostase da glicose, como fígado, pâncreas, intestino e até mesmo o cérebro ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾. Os macrófagos de tecido adiposo secretam citocinas que estimulam a mielopoiese, o que contribui para que mais destas células alcancem os adipócitos. Foi observado que em ratos obesos, a produção de IL1 β a partir de macrófagos de tecido adiposo promoveu mielopoiese, perpetuando a inflamação no tecido adiposo ⁽⁴⁸⁾.

Considerações Finais

O conhecimento sobre a polarização dos macrófagos pode ser explorado para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o diabetes tipo 2 associado a obesidade. O aumento das populações de M2 em oposição ao esgotamento dos macrófagos M1 parece ser uma estratégia promissora para a reversão do processo inflamatório na obesidade contribuindo para a reversão da resistência à insulina. Os macrófagos humanos podem ser obtidos através da diferenciação *in vitro* de monócitos do sangue utilizando M-CSF, levando a ativação de macrófagos semelhantes a M2 ^(49, 50). O seu estado de ativação funcional também pode ser implantado *in vitro* usando IL-4 ou IL-6, resultando igualmente na ativação de um programa de diferenciação tipo M2 ⁽⁵¹⁾. No entanto, a função aumentada de macrófagos M2 também está fortemente ligada ao desenvolvimento tumoral, de modo que a manipulação das populações de M2 deve ser considerada cuidadosamente, já que os pacientes obesos apresentam predisposição a desenvolvimento tumoral ⁽⁵²⁾. Também, a identificação das moléculas associadas às mudanças dinâmicas da polarização de macrófagos, bem como a compreensão de suas interações são essenciais para a projeção de novas estratégias terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stein M, Keshav S, Harris N, Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med*, 176:287–92, 1992.
2. Saradna A, Do DC, Kumar S, Fu QL, Gao P. Macrophage polarization and allergic asthma. *Transl Res*, 191:1-14, 2018.
3. Harwani SC. Macrophages under pressure: the role of macrophage polarization in hypertension. *Transl Res*, 191:45-63, 2018.

4. Sica A, Mantovani A. Science in medicine macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*, 122:787–95, 2012.
5. Saha S, Shalova IN, Biswas SK. Metabolic regulation of macrophage phenotype and function. *Immunol Rev*, 280(1):102-111, 2017.
6. Chistiakov DA, Myasoedova VA, Revin VV, Orekhov AN, Bobryshev YV. The impact of interferon-regulatory factors to macrophage differentiation and polarization into M1 and M2. *Immunobiology*, 223(1):101-111, 2018.
7. Hume DA. The Many Alternative Faces of Macrophage Activation. *Front Immunol*, 22;6:370, 2015.
8. Hao J, Hu Y, Li Y, Zhou Q, Lv X. Involvement of JNK signaling in IL4-induced M2 macrophage polarization. *Exp Cell Res*, 357(2):155-162, 2017.
9. Croasdell A, Duffney PF, Kim N, Lacy SH, Sime PJ, Phipps RP. PPAR γ and the Innate Immune System Mediate the Resolution of Inflammation. *PPAR Res*, 2015:549691, 2015.
10. Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian V, Mukundan L, et al. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*, 447(7148):1116–20, 2007.
11. Bouhrel MA, Brozek J, Derudas B, Zawadzki C, Jude B, Staels B, Chinetti-Gbaguidi G. Unlike PPAR γ , PPAR α or PPAR β/δ activation does not promote human monocyte differentiation toward alternative macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 386(3):459-62, 2009.
12. Li C, Xu MM, Wang K, Adler AJ, Vella AT, Zhou B. Macrophage polarization and meta-inflammation. *Transl Res*, 191:29-44, 2018.
13. Mescher AL. Macrophages and fibroblasts during inflammation and tissue repair in models of organ regeneration. *Regeneration (Oxf)*, 4(2):39-53, 2017.
14. Thomas DC. The phagocyte respiratory burst: Historical perspectives and recent advances. *Immunol Lett*, 192:88-96, 2017.
15. Huber R, Bikker R, Welz B, Christmann M, Brand K. TNF Tolerance in Monocytes and Macrophages: Characteristics and Molecular Mechanisms. *J Immunol Res*, 2017:9570129, 2017.
16. Mauer J, Denson JL, Bruning JC. Versatile functions for IL- 6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol*, 36:92–101, 2015.
17. Dinarello, CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*, 37:S34–S45, 2007.
18. Comalada M, Yeramian A, Modolell M, Lloberas J, Celada A. Arginine and macrophage activation. *Methods Mol Biol*, 844:223-35, 2012.

19. Rath M, Müller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via Arginase or Nitric Oxide Synthase: Two Competing Arginine Pathways in Macrophages. *Front Immunol*, 5:532, 2014.
20. Ernst O, Vayttaden SJ, Fraser IDC. Measurement of NF- κ B Activation in TLR-Activated Macrophages. *Methods Mol Biol*, 1714:67-78, 2018.
21. Quero L, Hanser E, Manigold T, Tiaden AN, Kyburz D. TLR2 stimulation impairs anti-inflammatory activity of M2-like macrophages, generating a chimeric M1/M2 phenotype. *Arthritis Res Ther*, 19(1):245, 2017.
22. David H. Munn, Andrew L. Mellor. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends Immunol*, 34(3): 137-43, 2013.
23. Andrea C. Love, Ira Schwartz, Mary M. Petzke. Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by *Borrelia burgdorferi* in human immune cells correlates with pathogenic potential. *J Leukoc Biol*, 97(2): 379–390, 2015.
24. Adams O, Besken K, Oberdörfer C, MacKenzie CR, Takikawa O, Däubener W. Role of indoleamine-2,3-dioxygenase in alpha/beta and gamma interferon-mediated antiviral effects against herpes simplex virus infections. *J Virol*, 78:2632–6, 2004.
25. Dai X, Zhu BT. Indoleamine 2,3-dioxygenase tissue distribution and cellular localization in mice: implications for its biological functions. *J Histochem Cytochem*, 58:17–28, 2010.
26. Mills EL, O'Neill LA. Reprogramming mitochondrial metabolism in macrophages as an anti-inflammatory signal. *Eur J Immunol*, 46(1):13-21, 2016.
27. Corrêa-da-Silva F, da Silva Pereira JA, de Aguiar CF, de Moraes-Vieira PMM. Mitoimmunity - When Mitochondria Dictates Macrophage Function, *Cell Biol Int*. 2017.
28. Appari M, Channon KM, McNeill E. Metabolic Regulation of Adipose Tissue Macrophage Function in Obesity and Diabetes. *Antioxid Redox Signal*. 2017.
29. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, Moreno LA, Bray GA, Martínez JA. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*, 3:17034, 2017.
30. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol*, 13(11):633-643, 2017.
31. Kirwan AM, Lenighan YM, O'Reilly ME, McGillicuddy FC, Roche HM. Nutritional modulation of metabolic inflammation. *Biochem Soc Trans*, 45(4):979-985, 2017.
32. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol*, 37:35-40, 2017.

33. Stafeev IS, Vorotnikov AV, Ratner EI, Menshikov MY, Parfyonova YV. Latent Inflammation and Insulin Resistance in Adipose Tissue. *Int J Endocrinol*, 2017:5076732, 2017.
34. Wentworth JM, Naselli G, Brown WA et al. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes*, 59: 1648–1656, 2010.
35. Tordjman J, Poitou C, Hugol D et al. Association between omental adipose tissue macrophages and liver histopathology in morbid obesity: Influence of glycemic status. *J Hepatol*, 51:354–362, 2009.
36. Engin A. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. *Adv Exp Med Biol*, 960:221-245, 2017.
37. Asghar A, Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cell Immunol*, 315:18-26, 2017.
38. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*, 127(1):1-4, 2017.
39. Esler M, Lambert G, Schlaich M, Dixon J, Sari CI, Lambert E. Obesity Paradox in Hypertension: Is This Because Sympathetic Activation in Obesity-Hypertension Takes a Benign Form? *Hypertension*, 71(1):22-33, 2018.
40. Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel insights in the metabolic syndrome-induced oxidative stress and inflammation-mediated atherosclerosis. *Curr Cardiol Ver*, 2017.
41. Duong MN, Geneste A, Fallone F, Li X, Dumontet C, Muller C. The fat and the bad: Mature adipocytes, key actors in tumor progression and resistance. *Oncotarget*, 8(34):57622-57641, 2017.
42. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091):87–91, 1993.
43. Lauterbach MA, Wunderlich FT. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Pflugers Arch*, 469(3-4):385-396, 2017.
44. Jager J, Aparicio-Vergara M, Aouadi M. Liver innate immune cells and insulin resistance: the multiple facets of Kupffer cells. *J Intern Med*, 280(2):209-20, 2016.
45. Morris DL. Minireview: Emerging Concepts in Islet Macrophage Biology in Type 2 Diabetes. *Mol Endocrinol*, 29(7):946-62, 2015.
46. Kälin S, Heppner FL, Bechmann I, Prinz M, Tschöp MH, Yi CX. Hypothalamic innate immune reaction in obesity. *Nat Rev Endocrinol*, 11(6):339-51, 2015.

47. Li C, Xu MM, Wang K, Adler AJ, Vella AT, Zhou B. Macrophage polarization and meta-inflammation. *Transl Res*, 191:29-44, 2018.
48. Nagareddy PR, Kraakman M, Masters SL, Stirzaker RA, Gorman DJ, Grant RW, et al. Adipose tissue macrophages promote myelopoiesis and monocytosis in obesity. *Cell Metab*, 19(5):821–35, 2014.
49. Lacey DC, Achuthan A, Fleetwood AJ et al. Defining GM-CSF- and macrophageCSF-dependent macrophage responses by in vitro models. *J Immunol*, 188:5752– 5765, 2012.
50. Zhang P, Zhou C, Lu C, Li W, Li W, Jing B, Chen W, Zha Y, Zhang P, Bai C, Liu H, Zhang L. PLEKHO2 is essential for M-CSF-dependent macrophage survival. *Cell Signal*, 37:115-122, 2017.
51. Casella G, Garzetti L, Gatta AT, Finardi A, Maiorino C, Ruffini F, Martino G, Muzio L, Furlan R IL4 induces IL6-producing M2 macrophages associated to inhibition of neuroinflammation in vitro and in vivo. *J Neuroinflammation*, 13(1):139, 2016.
52. Akinyemiju T, Moore JX, Pisu M, Judd SE, Goodman M, Shikany JM, Howard VJ, Safford M, Gilchrist SC. A Prospective Study of Obesity, Metabolic Health, and Cancer Mortality. *Obesity (Silver Spring)*, 26(1):193-201, 2018.