

O Órgão Adiposo: Implicações para a prevenção e o tratamento da obesidade

ebook.ecog-obesity.eu/pt/biologia/o-orgao-adiposo-implicacoes-para-a-prevencao-e-o-tratamento-da-obesidade



Saverio Cinti

Diretor do Centro da obesidade
Universidade de Ancona (Politecnica delle Marche)
Ancona,
ITÁLIA

cinti@univpm.it

Traduzido ao Português no âmbito da iniciativa PerMondo (traduções gratuitas das páginas web e documentos para associações sem fins lucrativos). Projeto dirigido por Mondo Agit. Tradutor: Paulo Caldeira

Adipócitos brancos

Os adipócitos caracterizam-se pela abundância de gotas lipídicas citoplasmáticas (1). Os adipócitos brancos apresentam uma gota esférica individual de lipídio grande (adipócitos uniloculares) que predomina a sua morfologia geral (Fig. 1). De facto, uma orla fina de citoplasma rodeando a gota de lipídios e incluindo uma crescente forma nuclear compõe o resto da célula. Assim, o tamanho da célula está resolutamente relacionado com o tamanho da gota lipídica. O tamanho do adipócito branco é de cerca de 60-70 µm em ratos e é quase 30% maior em seres humanos. A fina orla citoplasmática contém organelas dispersas formadas maioritariamente por mitocôndrias alongadas. A gota de lipídio está separada do citoplasma por uma linha densa que não possui um aspeto estrutural específico. Durante intensa lipólise pequenos endoplasmas suaves são muitas vezes visíveis na coxa em contato com as gotas lipídicas. Geralmente, o glicogénio não está presente nos adipócitos maduros grandes, mas está muitas vezes presente nos adipócitos pequenos em desenvolvimento (2, 3) e alguma lipofuscina está geralmente presente em animais envelhecidos e em humanos (4). Uma membrana basal distinta, aposta firmemente na superfície externa da membrana citoplasmática, envolve cada adipócito. Várias vesículas pinocitóticas são visíveis neste nível (Fig. 2).

A função dos adipócitos brancos é complexa porque inclui a secreção de várias moléculas importantes. As principais moléculas secretadas para as necessidades metabólicas do organismo nos intervalos entre as refeições são os ácidos graxos que podem ser, portanto, prolongadas até três ou quatro semanas. Esta propriedade é de suma importância para sobrevivência do mamífero em condições em que a comida não está facilmente disponível tal como sucedia até há um século mesmo nas designadas regiões civilizadas do mundo. Outra importante molécula secretada é uma proteína chamada leptina (5). A leptinemia está correlacionada com a quantidade total de gordura no corpo e representa um importante sinal para o sistema límbico que impele os mamíferos a procurar comida. Alterações genéticas na sua síntese ou no seu recetor funcional foram encontradas em ratos e humanos (6). Estes indivíduos apresentam um forte sinal de ausência de reserva energética e o seu comportamento é idêntico ao de pessoas com fome induzindo a obesidade mórbida. A ausência de leptina funcional pode ser corrigida pela administração de proteína recombinante e os pacientes recuperam totalmente da obesidade em alguns anos (7).

A adiponectina é outra importante proteína secretada pelos adipócitos (8). É muito importante para a adequação metabólica. Está envolvido na regulação dos níveis de glicose, bem como da oxidação de ácidos graxos (9).

A adiposin/complemento de fator D é a primeira proteína descrita secretada pelos adipócitos brancos, que catalisa a etapa limitante da via alternativa de ativação do complemento (10, 11), mas a sua função em relação à homeostasia de energia e o metabolismo sistémico é desconhecida.

Curiosamente a leptina está correlacionada positivamente enquanto a adiponectina e a adiposin são inversamente correlacionadas com a gordura corporal pelo que, nos mamíferos obesos encontram-se níveis elevados de leptina e baixos níveis de adiponectina e adiposin. A resistência dos mamíferos obesos à leptina impede um controlo positivo de ingestão de alimentos (12) e os baixos níveis de adiponectina e adiposin poderiam contribuir para a desregulação metabólica dos animais e seres humanos obesos (13).

Muitos outros fatores são secretados pelos adipócitos brancos [revisados em (14)] que permitem considerar os adipócitos brancos como células endócrinas importantes particularmente envolvidos na homeostasia metabólica.

Adipócitos castanhos

Os Adipócitos castanhos são mais pequenos do que os adipócitos brancos e possuem uma forma geral que pode ser descrita como poligonal. O núcleo é central e arredondado. O citoplasma contém várias gotas lipídicas pequenas (adipócitos multiloculares) (Fig. 1 e 2) e numerosas mitocôndrias típicas: esféricas e resguardadas com cristas laminares. Uma lâmina basal distinta cerca cada um dos adipócitos castanhos mas é interrompida ao nível das junções que ligam casual eletricamente essas células (15). Outras organelas são escassas (16, 17).

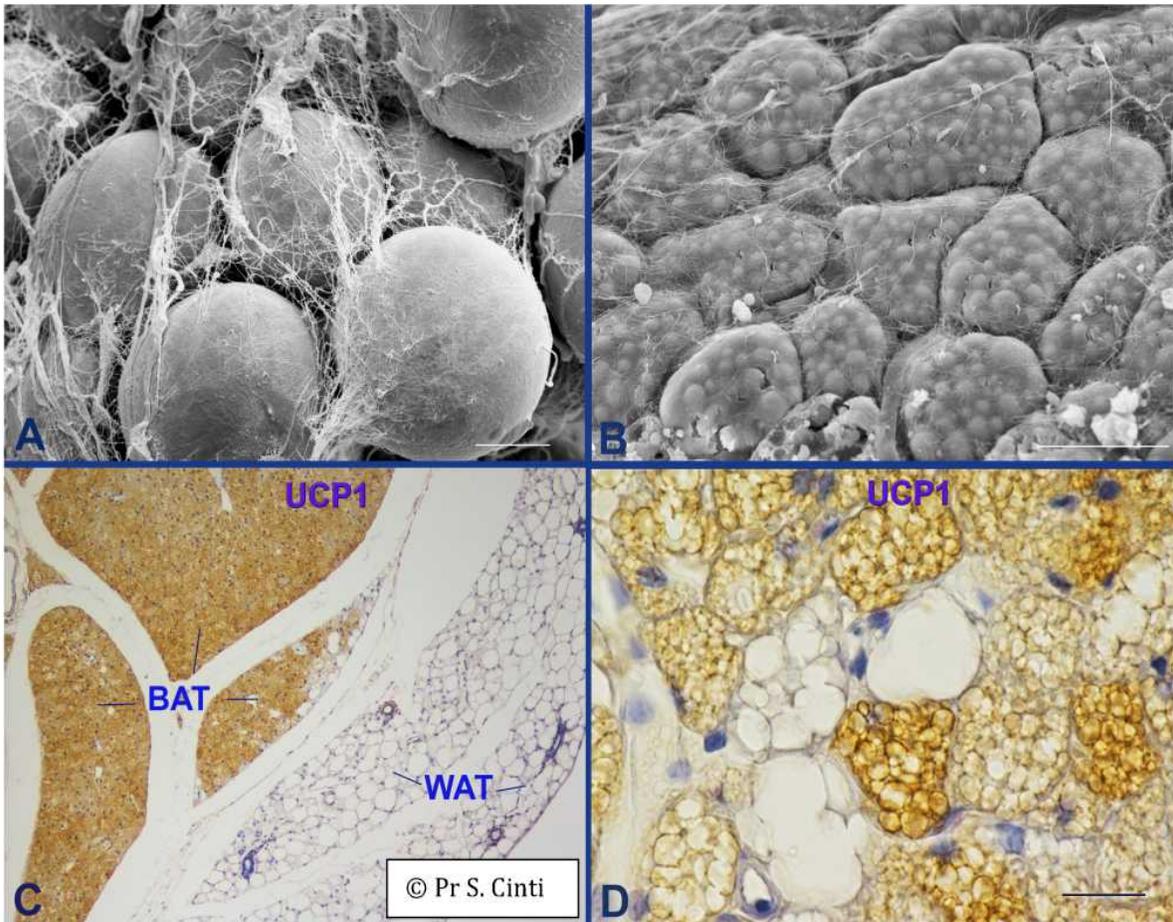


Figura 1. Microscopia eletrônica de varredura do tecido adiposo branco (A) e tecido adiposo castanho (B). Bar: 20 pm. C: a histologia e a imuno-histoquímica mostrando a imunocoloração IJCP1 específica do tecido adiposo castanho interescapular. D: Detalhe de tecido adiposo castanho interescapular mostrando formas de transição branco - castanho. Apenas os adipócitos multiloculares são IJCP1 imunocoloradas. Note que a imunocoloração não se encontra na mesma intensidade em todos os adipócitos multiloculares (Arlequim fenómeno (24)). WAT: tecido adiposo branco. BAT: tecido adiposo castanho. C ETD bar: 50 pm. De Cinti S. "The Adipose Organ" Kurds, Milan 1999.

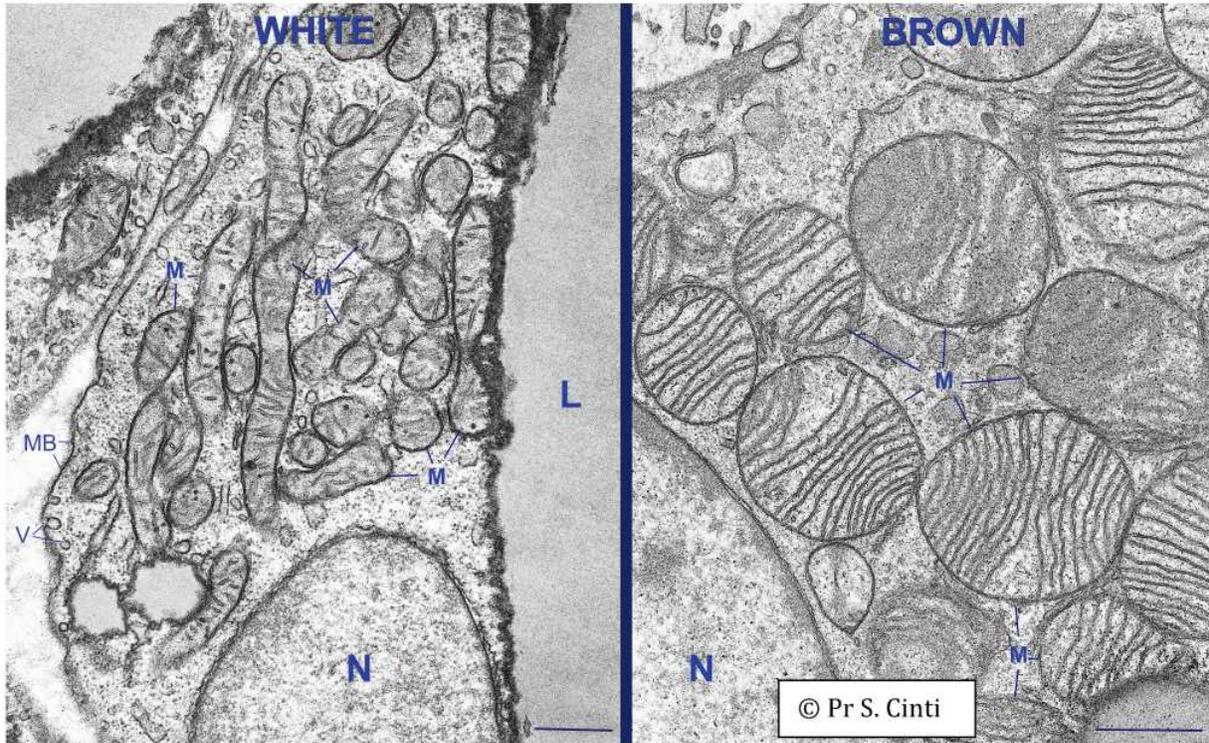


Figura 2. Microscopia eletrônica de transmissão de adipócitos brancos e castanhos. Observe as diferenças morfológicas entre as mitocôndrias (M) desses dois tipos de células. No núcleo dos adipócitos brancos (N), as gotas lipídicas (L), as vesículas pinocitóticas (V) e a membrana basal externa (BM) também são indicados. Bar: 12:07. No núcleo dos adipócitos castanhos (N) e algumas mitocôndrias (M) são indicadas. Barra: pm 0.6 De Cinti S. "The Adipose Organ" Kurds, Milan 1999.

Esta morfologia, portanto, é bem diferente dos adipócitos brancos e esta conta para a sua função muito diferente que é a termogênese. O arranjo multilocular de lipídeos permite uma superfície estendida a partir do qual uma quantidade considerável de ácidos graxos pode passar no citoplasma quando a célula é funcionalmente ativada. Os ácidos graxos são transportados em mitocôndrias para a sua beta-oxidação, assim que é criado um gradiente de prótons entre a membrana externa e interna da mitocôndria. A presença de um protonophore chamado UCP1 (desacoplamento da proteína 1) anula o gradiente de prótons, obtendo-se assim que o único resultado da oxidação maciça de ácidos graxos é a produção de calor (18, 19). Por causa do substrato maciço e o grande número de mitocôndrias desacopladas, é que a produção de calor é cerca de 300 vezes superior à produzida a partir de uma célula média no organismo, o metabolismo normal e isto é fisiologicamente relevante (20).

Assim a única semelhança entre adipócitos brancos e castanhos consiste na presença de abundantes lipídios citoplasmáticos responsáveis pela sua denominação como adipócitos. No entanto, ambos os tipos de células compartilham propriedades incomuns, tais como a capacidade de acumular e de libertação de lipídios. Além disso, ambos são dotados de um recetor adrenérgico especial chamado beta3 (21), que é quase exclusivamente expresso nos tecidos adiposos (22).

Recentemente tem sido observado que os adipócitos castanhos têm propriedades do sistema endócrino, e na verdade eles são capazes de produzir e secretar hormonas (betatrophin) e fatores de crescimento (FGF21). O betatrophin atua nas ilhotas pancreáticas e promove a proliferação de células beta (23). O FGF21 é um importante regulador do metabolismo da glicose e das propriedades plásticas dos tecidos adiposos (24, 25) (veja abaixo).

O tecido adiposo branco (WAT)

Os adipócitos brancos são organizados para formar WAT (FIG. 1). Embora cerca de 90% do volume tecidual seja devido aos adipócitos, eles representam apenas cerca de 30-40% das células presentes neste tecido (26). O resto deve-se a estruturas nervosas e vasculares, células intersticiais entre os quais fibroblastos, macrófagos, mastócitos, linfócitos e preadipocytes são os mais frequentemente encontrados. Preadipocytes são encontradas no tecido adiposo branco mesmo em seres humanos antigos e são caracterizadas por sua conexão apertada com a parede dos capilares, seu pequeno tamanho, proporção elevada de núcleo-citoplasma e a presença de uma membrana basal (1, 3). As organelas citoplasmáticas são representadas por algumas organelas, entre os quais o glicogénio e poucas mitocôndrias muito pequenas estão muitas vezes presentes. Durante o desenvolvimento, várias etapas intermediárias são visíveis e os preadipocytes brancos assumem um aspeto unilocular mesmo em células muito pequenas, pelo que o principal aspeto do desenvolvimento continua a ser o aumento progressivo de tamanho até ao tamanho médio característico para aquele depósito de gordura específico (3, 27). Os nervos são formados principalmente por cargas na conexão apertada com a vasculatura, mas os nervos parenquimatosos raramente são observados. Estes últimos nervos são frequentemente mielinizados (portanto provavelmente sensíveis) e a imuno-histoquímica também mostrou a presença de CGRP, SP (28). A inervação expande sob a condição de jejum (29). Nesta condição encontram-se fibras noradrenérgicas parenquimatosas em contato firme com adipócitos.

O tecido adiposo castanho (BAT)

Os adipócitos castanhos são organizados de forma BAT (FIG 1). A composição do parênquima BAT é semelhante ao do WAT e, novamente, cerca de 30-40% do parênquima é composto por outros tipos de células (30). O principal aspeto típico da BAT é a presença de uma muito densa rede capilar [cerca de seis vezes maior que a do WAT (16)] e denso de inervação do parênquima (28, 31). Cada adipócito castanho está em estreito contato com os capilares e, muitas vezes, as fibras parênquimas noradrenérgicas alcançam

a membrana plasmática dos adipócitos castanhos (1, 16). Esta inervação e o hiato de junções conectando adipócitos castanhos são muito importantes para a apertada regulação neural da termogénese BAT (19). Os mastócitos são também muito frequentemente encontrados em BAT (32), mas a sua função é ainda desconhecida mesmo quando a presença de recetores H3 nas células endoteliais da BAT é abundante e sugerem um papel na termogénese para estas células (33). A alta densidade vascular conta para duas principais razões funcionais: necessidade de oxigénio para a intensa beta-oxidação e rápida remoção de calor a partir do tecido. O excesso de calor em adipócitos castanhos agudamente ativado poderia ser responsável pelo fenómeno Arlequim (34). Ele consiste no facto de a imunocoloração UCP1 nesta condição assumir uma imagem desigual recordando de alguma forma a clássica máscara de Arlequim (1). Mostrámos a presença no mesmo UCP1 fortificado adipócitos castanhos corados pelo choque térmico da proteína que pode diminuir a regulação do gene a fim de evitar danos próprios para a célula devido ao calor (34). De igual modo, o BAT cronicamente ativado mostra baixos níveis de intensidade da coloração homogénea difusa no tecido. Mecanismos responsáveis para a transição da Arlequim para ativação difusa UCP1 são ainda desconhecidos.

O conceito de órgão adiposo

A anatomia define como um órgão qualquer estrutura dissecável composta por dois ou mais tecidos dedicados a um propósito com finalidades colaborativas.

WAT e BAT estão contidos em estruturas dissecáveis, chamados depósitos gordos, com uma forma bem definida e amplamente distribuído no organismo de mamíferos (35-37). Dois sítios anatómicos principais contêm depósitos de gordura: os compartimentos subcutâneos e de tronco: Fig. 3. O compartimento subcutâneo está localizado sob a pele. Nos pequenos mamíferos a gordura subcutânea está limitada a dois depósitos localizados na raiz das pernas dianteiras e traseiras (depósitos de gordura subcutânea anterior e posterior). Em humanos este depósito ocupa a maior parte do espaço subcutâneo, mas no sexo feminino é abundante ao nível dos seios e da área glútea-femoral.

O tronco contém os depósitos torácicos e abdominais (gordura visceral). O depósito torácico circunda o coração, a aorta e os seus ramos principais

SUBCUTÂNEA ANTERIOR

A: CERVICAL PROFUNDA B: CERVICAL SUPERIOR C: SUBESCAPULAR D: INTERSCAPULAR
E: AXILO-TORÁCICO

VISCERAL

F: MEDIASTINAL G: PERIAORTICA H: MESENTÉRICA I: RETROPERITONEAL J: INTER-
RENAL K: PERIRENAL L: PARAMETRIAL M: PERIVESCICAL

SUBCUTÂNEA POSTERIOR

N: DORSO-LOMBAR O: INGUINAL P: GLÚTEA

Pr S. Cinti

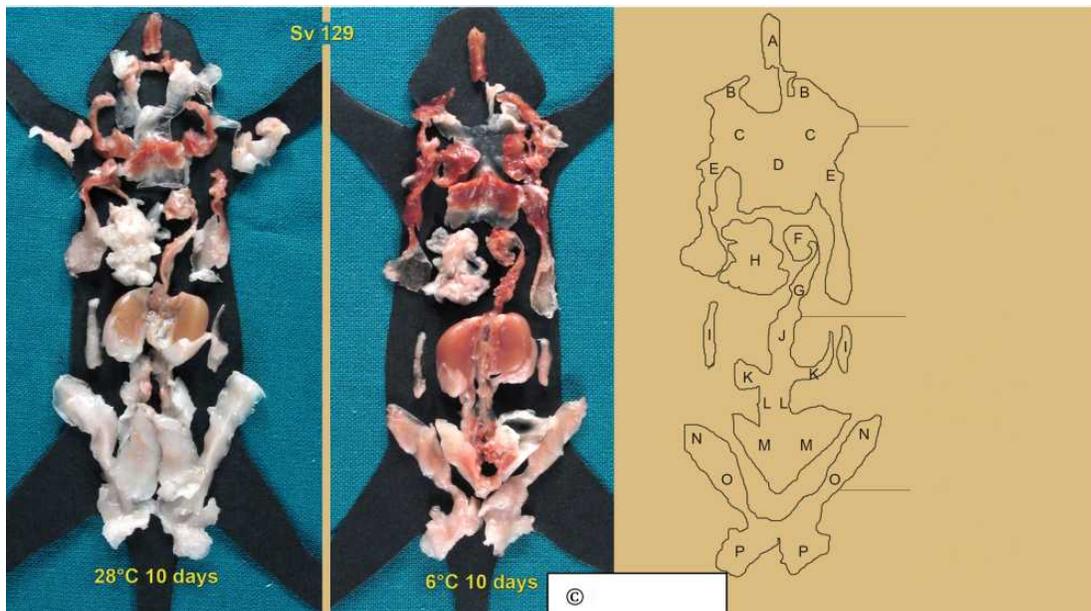


Figure 3. Órgão adiposo de ratos fêmeas adultos. Observe que as áreas brancas e castanhas são visíveis em depósitos subcutâneos e viscerais no órgão adiposo do rato aclimatado a quente (28° C 10 dias). No rato aclimatado a frio (6° C 10 dias) as áreas castanhas são estendidas para quase todas as áreas do órgão (dourar). Bar: lcm. Pequenos depósitos como o omental (39), coxa e os depósitos poplíteos (62) não são mostrados aqui.

O abdómen contém depósitos intraperitoneais e retroperitoneais (38). Os depósitos de intraperitoneais estão principalmente contidos no omento [presente, mas pequenos em ratos (39)] e no mesentério. Alguns autores referem estes dois depósitos como depósitos viscerais porque eles drenam o seu sangue na veia e isso pode ser importante para alguns aspetos clínicos ligados à acumulação de gordura visceral (40). Preferimos utilizar o termo visceral para toda a gordura no tronco, independentemente da sua drenagem no sangue, para sublinhar a posição anatómica e tendo em conta as mais recentes descobertas sobre a patogénese de problemas clínicos relacionados com a acumulação de visceral (39, 41). Em pequenos ratos machos outro depósito amplamente estudado de forma coerente está contido num saco peritoneal ligado à epidídimos (depósito epididimal). Os depósitos retroperitoneais estão principalmente localizados entre o peritónio parietal e anterior (pequeno) ou parede posterior do abdómen e na pelve. Aqueles que estão em contacto com a parede posterior do abdómen estão estreitamente ligados com a aorta e os seus ramos principais, formando assim um depósito perirenal-retroperitoneal. A gordura da cavidade pélvica em ratos fêmeas forma uma estrutura única que denominamos de depósito abdomino-pélvico (17, 36, 37). Ele integra as partes peri-ovárica, peri-renal, perivesical parametrial e está em continuidade com o depósito torácico peri-aórtico ao nível do hiato aórtico do diafragma. Uma característica importante do conceito de órgãos de tecido adiposo é a histologia: WAT e BAT são os dois principais tecidos parenquimatosos contidos juntos no órgão. Mesmo se considerarmos a organização multi-depósitos do órgão adiposo murino, a composição mista pode ser encontrada na maior parte do tecido subcutâneo e dos depósitos viscerais. É claro que o WAT é encontrado nas partes brancas e BAT nas partes castanhas do órgão. Na verdade, os adipócitos brancos e castanhos devem os seus nomes a estas cores devido à composição da intrínseca das células e dos tecidos: principalmente lípidios para branco e mitocôndrias e vasos para castanho. A quantidade relativa de BAT e WAT no órgão adiposo é variável e depende principalmente do passado genético, idade e condições ambientais. Muitos outros sítios anatómicos contêm uma pequena quantidade de adipócitos brancos, tais como a medula óssea, pele (gordura dérmica), glândulas parótidas, paratireoides, linfonodos, músculos esqueléticos, cavidade orbital e bainhas sinovial. As propriedades aceitáveis de adipócitos nesses órgãos são largamente desconhecidas.

Plasticidade do órgão adiposo

Os animais e os seres humanos expostos ao frio aumentam a quantidade relativa de BAT no órgão adiposo e áreas brancas transformam-se em áreas acastanhadas (42-45) (Fig. 3). Este fenómeno é chamado de escurecimento, em animais de pequeno porte pode ser obtido também pela administração de agonistas beta3 (43) e tal como sugerem os nossos e outros estudos, isso deve-se à conversão direta (transdiferenciação) de adipócitos brancos em adipócitos castanhos (43, 46, 47). Este fenómeno é grandemente regulado pelo sistema nervoso simpático com a ramificação de fibras noradrenérgicas parênquimas com uma correlação positiva entre a densidade destas fibras e o número de adipócitos castanhos na maioria dos depósitos subcutâneos e viscerais (36, 37). A falta de adrenoceptores beta3 reduz fortemente o fenómeno (48). Recentes estudos de rastreamento de linhagem confirmaram este fenómeno (49-51), mas também sublinharam que é acompanhado pelo surgimento de uma nova população de adipócitos castanhos (50). Alguns autores consideram que estes adipócitos castanhos recém-aparecidos são diferentes daqueles que estão presentes nos clássicos depósitos BAT (região interescapular) e têm sido propostos nomes diferentes: bege ou brite (52, 53). Os argumentos utilizados para justificar estes nomes diferentes são sobretudo ontogenéticos e de assinatura genética. Os nossos estudos e outros trabalhos recentes sobre a origem dos adipócitos castanhos e brancos sugerem que as células endoteliais de tecidos adiposos são a fonte tanto os pré-adipócitos castanhos como para os brancos (54, 55), embora outros autores não tenham conseguido confirmar que a linhagem, pelo menos para os adipócitos brancos (56). É desconhecida qual é a origem das células endoteliais capazes de se transformarem em pré-adipócitos.

Um estudo muito recente sugere uma origem mesotelial para os adipócitos viscerais (57) mas permanece

sem confirmação se os adipócitos semelhantes aos castanhos que surgem no WAT durante o escurecimento são verdadeiramente castanhos ou não. Até à data não há dados evidenciando que os adipócitos immunoneactivos multiloculares UCP1 encontrados em partes acastanhadas do órgão adiposo, que em condições quentes são predominantemente compostas por WAT, têm uma função diferente daqueles que estão presentes na região interescapular quando estudados in vivo ao nível de uma única célula. Por outro lado, devemos destacar que o escurecimento é acompanhado de aumento da termogénese com todos os efeitos saudáveis que podem ser obtidos pela ativação do clássico interescapular BAT (58, 59).

De facto o escurecimento é de relevância saudável porque o BAT previne a obesidade e distúrbios relacionados (23, 60-65). Assim, o escurecimento do órgão adiposo poderia ser uma estratégia importante para prevenir ou tratar a obesidade e os seus distúrbios relacionados, qualquer que seja a denominação para nomear recém-surgidos adipócitos imunorreativos multiloculares UCP1: castanhos (a nossa preferência), bege ou brite.

Esta plasticidade poderia explicar a normal coexistência de adipócitos brancos e castanhos na maioria dos depósitos do órgão adiposo: durante a exposição crónica ao frio os adipócitos brancos convertem-se em adipócitos castanhos para contribuir para a termogénese e vice-versa em caso de oscilação energética positiva crónica os adipócitos castanhos convertem-se em adipócitos brancos para oferecer maior capacidade de armazenamento de energia (66-68). Em linha com essa teoria animais obesos têm um embranquecimento de partes do órgão adiposo. Assim, estas células são capazes de reprogramar o seu ADN como forma de distribuir energia para funções essenciais para a sobrevivência: termogénese ou metabolismo geral.

Adipócitos Rosa

Com a finalidade de encontrar mais provas da transdiferenciação fisiológica reversível explorámos o órgão adiposo em outras condições fisiológicas e verificou-se que ocorre um incrível fenómeno de transdiferenciação adipo-epitelial reversível no órgão adiposo de ratos fêmeas durante as fases de gestação-lactação e de pós-lactação.

Em ratos adultos virgens as cinco de glândulas mamárias bilaterais correspondem a todos os depósitos subcutâneos (FIG 4).



Figura 4. Órgão de tecido adiposo de ratos fêmeas adultas no dia 14 de lactação. Note a transformação anatômica de ambos os depósitos subcutâneos (comparar com Fig 3). Bar: A partir de: Cinti S. "Tecido adiposo órgão" Kurtis, Milan 1999.

Uma rede de dutos epiteliais ramificados terminando em três mamilos bilaterais infiltra depósito anterior. O depósito posterior também é infiltrado por uma rede similar mas terminando em dois mamilos bilaterais. Assim, em geral, dez glândulas mamárias são consideradas: seis no depósito subcutâneo e quatro no depósito subcutâneo posterior. O lóbulo-alveolar (ou alvéolos) componente da glândula está ausente fora dos períodos de gravidez e de lactação. Durante a gravidez, desenvolve-se uma progressiva alveologênese com duas etapas principais: precoce e tardia. A alveologênese precoce (10^o-15^o dia) é caracterizada pela formação de alvéolos em conexão estreita com os dutos.

Células epiteliais formando alvéolos não contêm gotas de lipídeos em microscopia de luz. A alveologenesia tardia (14th-20ty) é caracterizada por alvéolos formados por células epiteliais contendo grandes vacúolos de lipídeos citoplasmáticos. Nós chamamos a estas células adipócitos rosa (FIG 5) porque são células parênquimas do órgão adiposo contendo gotas de lipídeos citoplasmáticos grandes, com uma função específica: produção de leite (69). Rosa é a cor de glândulas mamárias durante a gravidez e o símbolo para o sexo feminino. De nota, em paralelo com a progressiva alveologenesia das glândulas mamárias perde-se progressivamente mais adipócitos. Mostramos com diferentes técnicas, incluindo rastreamento de linhagem e experiências de explantes, a transdiferenciação branco-rosa-branco, oferecendo assim um novo exemplo do fenômeno fisiológico de transdiferenciação reversível em órgão adiposo (70-72)

De igual modo, este tipo de transdiferenciação está relacionado com o papel geral do órgão de repartição de energia: neste caso as crias para sobrevivência. Assim, o órgão adiposo parece desempenhar um papel crucial na manutenção da homeostasia tanto no curto e como no médio prazo.

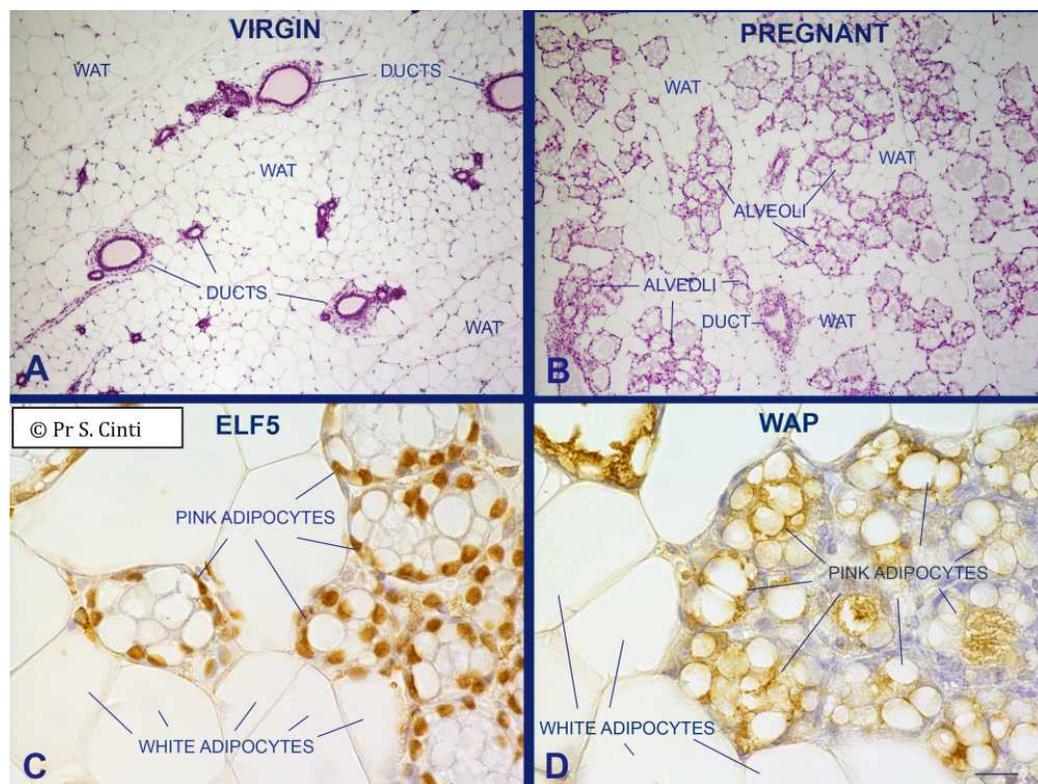


Figura 5. A histologia e imunohistoquímica da glândula mamária de ratos fêmeas adultas. Alvéolos compostos por adipócitos rosa estão ausentes em ratos virgem (A) e aparecem na segunda metade da gestação (B). Os adipócitos rosa (C e D) são imunorreativos para o fator de transcrição principal de alveologenesia ELF5 em núcleos (C) e para as proteínas do leite (soro proteína ácida WAP) no citoplasma (D). Bar: 50 h em A e B, 12 pm em C e D.

O órgão adiposo obeso

Em 2004 dois grupos norte-americanos descobriram simultaneamente que o tecido adiposo obeso de ratos e humanos é infiltrado por macrófagos. Eles observaram que essa infiltração é coincidente com o aparecimento de resistência à insulina e que a maioria dos TNF α e IL6 e NO está presente na fração do estroma vascular (contendo pequenas células lipoides pobres incluindo macrófagos) e não na fração flutuante (contendo adipócitos maduros) do tecido obeso (73, 74). Deste modo, todas estas descobertas juntas apontam para a importância desta infiltração de macrófagos na relação entre obesidade e resistência à insulina o que é um prelúdio para a diabetes T2. Descobrimos que os macrófagos infiltravam a gordura obesa para remover os detritos de adipócitos mortos (75).

A grande maioria dos macrófagos ativos forma estruturas semelhantes a uma coroa (CLS) formada por macrófagos que rodeiam o remanescente da gota lipídica de adipócitos mortos (Fig. 6).

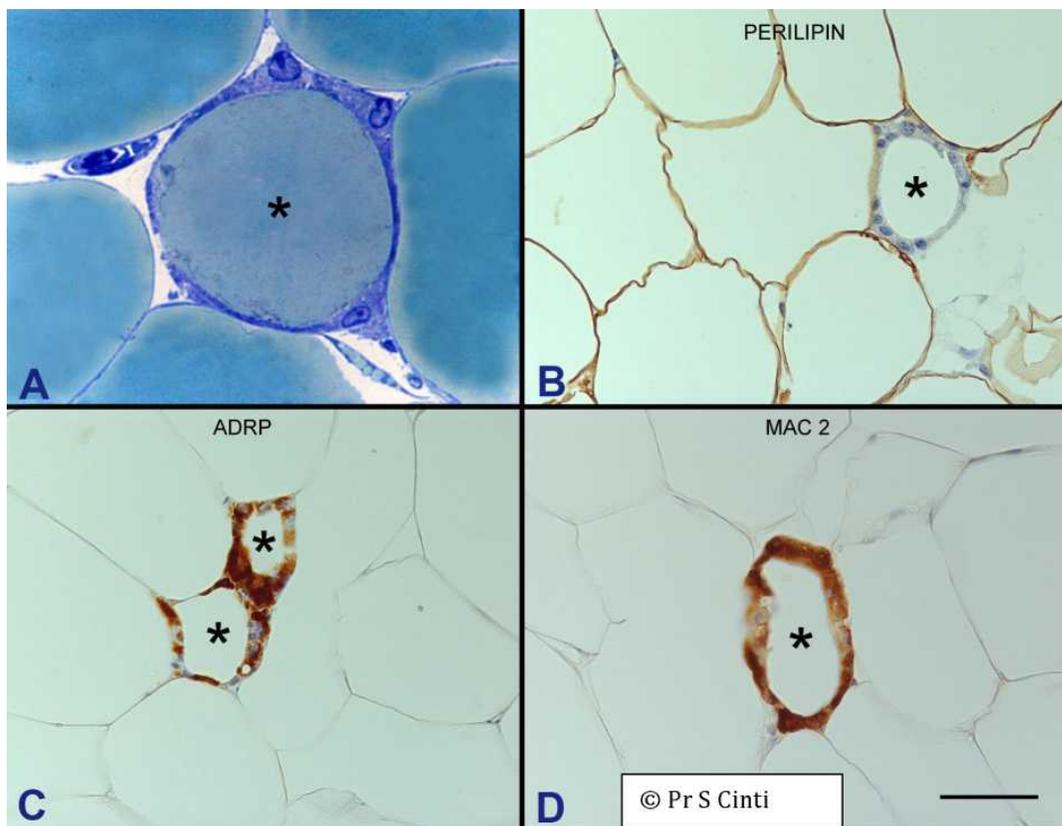


Figura 6. A histologia e imunohistoquímica de estruturas do tipo coroa (CLS) (asteriscos) na gordura branca de ratos obesos. A: tecido incorporado de resina, coloração azul de toluidina mostrando os macrófagos em redor de uma gota lipídica. B: A imunocoloração perlipin. Este marcador de adipócitos vivos está ausente em CLS. ADRP (C) e MAC2 (D) são marcadores de macrófagos ativos. Bar: 15 μ m em A e 25 μ m em B-D. De: Cinti S, *Obesity and Metabolism* 2: 95-103, 2006.

Os macrófagos são muitas vezes fundidos em sincícios (como os encontrados em reações a corpos estranhos) e mostrar características microscópicas sugerindo que estão ativamente reabsorvendo o remanescente da gota lipídica (39, 76). Um modelo transgênico em que a morte de um adipócito específico é induzível confirmou que as CLS são formadas ao nível de todos os adipócitos mortos (77). A morte de adipócitos parece ser a causa da sua morte porque os ratos sem lipólise (HSL-KO) são magros mas os seus adipócitos são muito hipertróficos e mostram a mesma densidade CLS que a da gordura obesa (75). OS adipócitos obesos têm uma série de alterações organelas visíveis em microscopia eletrónica incluindo dismorfismos mitocondriais, dilatação irregular do retículo endoplasmático, depósitos de cálcio, hipertrofia de Golgi, acumulação de glicogênio e raros cristais de colesterol.

A maioria destas alterações pode causar DAMPS (padrões moleculares associados a danos) que podem ativar o inflammasome NLRP3 induzindo a ativação de um caspase1 específico responsável por IL-18 e IL 1p que induzem a morte celular para proptoses (78), uma vez que nós verificámos para o caspase1 específico e encontrámos intensa imunoreatividade no citoplasma dos adipócitos obesos e não no controlo de adipócitos magros. Além disso, a caspase1 esteve ausente em adipócitos morrendo de apoptose induzida em ratos transgênicos, confirmando assim que os adipócitos obesos hipertróficos morrem por proptoses (79). A obesidade visceral é mais morbígena do que a obesidade subcutânea e a densidade CLS em ratos sob dieta excessivamente rica em gordura é maior na gordura visceral do que na subcutânea. Observamos que a densidade CLS, em ratos geneticamente obesos, correlaciona a positividade com o tamanho dos adipócitos tanto na gordura visceral como na subcutânea, mas a gordura visceral tem maior densidade apesar do seu tamanho menor (39). Assim, o índice CLS (densidade/área média de adipócitos) é quatro vezes maior na gordura visceral do que na gordura subcutânea em db/db (ratos diabéticos obesos). Estes dados oferecem uma explicação para a bem conhecida propriedade morbígena de acumulação de gordura visceral (40). Neste afluxo é interessante que a expressão forçada de PRDM16, um fator de transcrição para o escurecimento, na indução de escurecimento de gordura e todas as consequências sadias induzir consequências principalmente na gordura subcutânea (58) e deleção desse gene especificamente na gordura induzir uma transformação da gordura subcutânea numa gordura do tipo visceral com todas as suas consequências insalubres (80). Assim, uma indução farmacológica de fatores de escurecimento poderia ser utilizada para futuras estratégias não necessariamente para a indução de escurecimento real mas apenas para a transformação dos adipócitos do órgão adiposo em células saudáveis mais propensas ao castanho

Observações conclusivas

Em conclusão a lição a retirar da anatomia do órgão adiposo sugere um novo ângulo de perspectiva para o futuro da biologia celular com novas perspectivas preventivas e terapêuticas para doenças epidémicas importantes como a síndrome metabólica e o cancro da mama.

A compreensão dos mecanismos moleculares sublinhando os fenómenos fisiológicos da transdiferenciação reversível desse órgão poderia ajudar na descoberta de novos alvos para fármacos capazes de modular o fenótipo e a fisiologia da célula madura.

Reconhecimentos

Com o apoio da UE FP7 Grant agreement HEALTH-F2-2011-278373 to SC

Bibliografia

1. Cinti S. The Adipose Organ. Milan: Kurtis; 1999.
2. Cinti S, Cigolini M, Gazzanelli G, Bosello O. An ultrastructural study of adipocyte precursors from epididymal fat pads of adult rats in culture. *J Submicrosc Cytol.* 1985;17(4):631-6.
3. Napolitano L. The Differentiation of White Adipose Cells. an Electron Microscope Study. *J Cell Biol.* 1963;18:663-79.
4. Milan G, Murano I, Costa S, Pianta A, Tiengo C, Zulato E, et al. Lipoatrophy induced by subcutaneous insulin infusion: ultrastructural analysis and gene expression profiling. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2010;95(7):3126-32.
5. 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;372(6505):425-32.
6. Farooqi S, Rau H, Whitehead J, O'Rahilly S. ob gene mutations and human obesity. *The Proceedings of the Nutrition Society.* 1998;57(3):471-5.
7. Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *The American journal of clinical nutrition.* 2009;89(3):980S-4S.
8. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochemical and biophysical research communications.* 1996;221(2):286-9.
9. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des.* 2010;16(17):1896-901.
10. Cook KS, Min HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR, et al. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science.* 1987;237(4813):402-5.
11. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adipsin expression in genetic and acquired obesity. *Science.* 1987;237(4813):405-8.
12. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine.* 1995;1(11): 1155-61.
13. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev.* 2013;93(1):1-21.
14. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004;89(6):2548-56.
15. Barbatelli G, Heinzelmann M, Ferrara P, Morrioni M, Cinti S. Quantitative evaluations of gap junctions in old rat brown adipose tissue after cold acclimation: a freeze-fracture and ultra-structural study. *Tissue Cell.* 1994;26(5):667-76.

16. Nechad M. Structure and development of brown adipose tissue in: *Brown Adipose Tissue* : Ed.: Paul Trayhurn and David Nicholls, Edward Arnold, London; 1986.
17. Cinti S. The adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;73(1):9-15.
18. Ricquier D. Molecular biology of brown adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 1989;48(2): 183-7.
19. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004;84(1):277-359.
20. Stock MJ. Thermogenesis and brown fat: relevance to human obesity. *Infusionstherapie*. 1989;16(6):282-4.
21. De Matteis R, Arch JR, Petroni ML, Ferrari D, Cinti S, Stock MJ. Immunohistochemical identification of the beta(3)-adrenoceptor in intact human adipocytes and ventricular myocardium: effect of obesity and treatment with ephedrine and caffeine. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2002;26(11):1442-50.
22. Strosberg AD. Structure and function of the beta 3-adrenergic receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997;37:421-50.
23. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic beta cell proliferation. *Cell*. 2013;153(4):747-58.
24. Hondares E, Iglesias R, Giralt A, Gonzalez FJ, Giralt M, Mampel T, et al. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. *The Journal of biological chemistry*. 2011;286(15): 12983-90. Hondares E, Rosell M, Gonzalez FJ, Giralt M, Iglesias R, Villarroya F. Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPARalpha in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell metabolism*. 2010;11(3):206-12.
25. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1): 1-11.
26. Gregoire FM. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001 ;226(11):997-1002.
27. Giordano A, Frontini A, Cinti S. Adipose organ nerves revealed by immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*. 2008;456:83-95.
28. Giordano A, Frontini A, Murano I, Tonello C, Marino MA, Carruba MO, et al. Regional- dependent increase of sympathetic innervation in rat white adipose tissue during prolonged fasting. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2005;53(6):679-87.
29. Lee M-J, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):1-11.
30. Cannon B, Nedergaard J, Lundberg JM, Hokfelt T, Terenius L, Goldstein M. 'Neuropeptide tyrosine' (NPY) is co-stored with noradrenaline in vascular but not in parenchymal sympathetic nerves of brown adipose tissue. *Exp Cell Res*. 1986;164(2):546-50.
31. Mory G, Combes-George M, Nechad M. Localization of serotonin and dopamine in the brown adipose tissue of the rat and their variations during cold exposure. *Biol Cell*. 1983;48(2-3): 159-66.
32. Karlstedt K, Ahman MJ, Anichtchik OV, Soinila S, Panula P. Expression of the H3 receptor in the developing CNS and brown fat suggests novel roles for histamine. *Mol Cell Neurosci*. 2003;24(3):614-22.
33. Cinti S, Cancellato R, Zingaretti MC, Ceresi E, De Matteis R, Giordano A, et al. CL316,243 and cold stress induce heterogeneous expression of UCP1 mRNA and protein in rodent brown adipocytes. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2002;50(1):21-31.
34. Murano I, Zingaretti CM, Cinti S. The Adipose Organ of Sv129 mice contains a prevalence of brown adipocytes and shows plasticity after cold exposure. *Adipocytes*. 2005;1(2):121-30.
35. Murano I, Barbatelli G, Giordano A, Cinti S. Noradrenergic parenchymal nerve fiber branching after cold acclimatisation correlates with brown adipocyte density in mouse adipose organ. *Journal of anatomy*. 2009;214(1): 171-8.
36. Vitali A, Murano I, Zingaretti MC, Frontini A, Ricquier D, Cinti S. The adipose organ of

obesity- prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes. *Journal of lipid research*. 2012.

37. Frontini A, Cinti S. Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ. *Cell metabolism*. 2010; 11(4):253-6.

38. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *Journal of lipid research*. 2008;49(7):1562-8.

39. Bjorntorp P, Rosmond R. Visceral obesity and diabetes. *Drugs*. 1999;58 Suppl 1:13-8; discussion 75-82.

40. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.

41. Young P, Arch JR, Ashwell M. Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. *EBS letters*. 1984;167(1):10-4.

42. Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti MC, Ceresi E, Barbatelli G, Cinti S. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000;279(3):C670-81.
43. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommel JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *The New England journal of medicine*. 2009;360(15):1500-8.
44. Guerra C, Koza RA, Yamashita H, Walsh K, Kozak LP. Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control. Effects on body weight and adiposity. *The Journal of clinical investigation*. 1998;102(2):412-20.
45. Granneman JG, Li P, Zhu Z, Lu Y. Metabolic and cellular plasticity in white adipose tissue I: effects of beta3-adrenergic receptor activation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2005;289(4):E608-16.
46. Barbatelli G, Murano I, Madsen L, Hao Q, Jimenez M, Kristiansen K, et al. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2010;298(6):E1244-53.
47. Jimenez M, Barbatelli G, Allevi R, Cinti S, Seydoux J, Giacobino JP, et al. Beta 3-adrenoceptor knockout in C57BL/6J mice depresses the occurrence of brown adipocytes in white fat. *Eur J Biochem*. 2003;270(4):699-705.
48. Rosenwald M, Perdikari A, Rulicke T, Wolfrum C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nature cell biology*. 2013;15(6):659-67.
49. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nature medicine*. 2013; 19(10): 1338-44.
50. Lee YH, Petkova AP, Konkar AA, Granneman JG. Cellular origins of cold-induced brown adipocytes in adult mice. *FASEB J*. 2014.
51. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *The Journal of biological chemistry*. 2009;285(10):7153-64.
52. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-76.
53. Tran KV, Gealekman O, Frontini A, Zingaretti MC, Morroni M, Giordano A, et al. The vascular endothelium of the adipose tissue gives rise to both white and brown fat cells. *Cell metabolism*. 2012;15(2):222-9.
54. Gupta RK, Mepani RJ, Kleiner S, Lo JC, Khandekar MJ, Cohen P, et al. Zfp423 expression identifies committed preadipocytes and localizes to adipose endothelial and perivascular cells. *Cell metabolism*. 2012;15(2):230-9.
55. Berry R, Rodeheffer MS. Characterization of the adipocyte cellular lineage in vivo. *Nature cell biology*. 2013; 15(3):302-8.
58. Chau YY, Bandiera R, Serrels A, Martinez-Estrada OM, Qing W, Lee M, et al. Visceral and subcutaneous fat have different origins and evidence supports a mesothelial source. *Nature cell biology*. 2014;16(4):367-75.
59. Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(1):96-105.
60. Yadav H, Quijano C, Kamaraju AK, Gavrilova O, Malek R, Chen W, et al. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF-beta/Smad3 signaling. *Cell metabolism*. 2011;14(1):67-79.
61. Lowell BB, V SS, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J, Boyer BB, et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature*. 1993;366(6457):740-2.
62. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, et al. betaAR signaling

required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science*. 2002;297(5582):843-5.

63. Almind K, Manieri M, Sivitz WI, Cinti S, Kahn CR. Ectopic brown adipose tissue in muscle provides a mechanism for differences in risk of metabolic syndrome in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(7):2366-71.

64. Cypess AM, Kahn CR. Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(2):143-9.

65. Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(1):215-23.

66. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nature medicine*. 2011;17(2):200-5.

67. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the Adipose Organ. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2009.

68. Cinti S. Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation. *Ann Med*. 2011;43(2): 104-15.

69. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Disease models & mechanisms*. 2012;5(5):588-94.

70. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2014.

71. Morroni M, Giordano A, Zingaretti MC, Boiani R, De Matteis R, Kahn BB, et al. Reversible transdifferentiation of secretory epithelial cells into adipocytes in the mammary gland. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(48):16801-6.

72. De Matteis R, Zingaretti MC, Murano I, Vitali A, Frontini A, Giannulis I, et al. In vivo physiological transdifferentiation of adult adipose cells. *Stem Cells*. 2009;27(11):2761-8.

73. Prokesch A SA, Perugini J, Manieri M, Ciarmela P, Mondini E, Trajanoski Z, Kristiansen K, Giordano A, Bogner-Strauss JG, and Cinti S. Molecular aspects of adipo-epithelial transdifferentiation in mouse mammary gland. *Stem Cells*. 2014.

74. 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. *The Journal of clinical investigation*. 2003; 112(12): 1821-30.

75. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1796-808.

76. 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. *Journal of lipid research*. 2005;46(11):2347-55. Cinti S. Morphology of the inflammatory state of the adipose organ in obese mice and humans. *Obesity and Metabolism*. 2006;2:95-103.

77. Murano I, Rutkowski JM, Wang QA, Cho YR, Scherer PE, Cinti S. Time course of histomorphological changes in adipose tissue upon acute lipoatrophy. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2013;23(8):723-31.

78. Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science (New York, N Y)*. 2010;327(5963):296-300.

79. Giordano A, Murano I, Mondini E, Perugini J, Smorlesi A, Severi I, et al. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *Journal of lipid research*. 2013;54(9):2423-36.

80. Cohen P, Levy JD, Zhang Y, Frontini A, Kolodin DP, Svensson KJ, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell*. 2014;156(1-2):304-16.

~ Sobre os autores ~

Saverio Cinti



Saverio Cinti é médico e professor de anatomia na Escola de Medicina na Universidade de Ancona desde 1986. Atualmente ele é diretor do Centro de obesidade na mesma Universidade. O principal interesse de investigação está focado desde 35 anos em tecidos adiposos em relação aos problemas médicos da obesidade e diabetes T2. Ele publicou mais de 250 papéis (Pub Med) e seu índice H é 49 (Scopus Jan 2015). Em 1999 publicou o livro: o tecido adiposo órgão. Ele publicou 14 capítulos sobre livros relacionados à obesidade.

As mais importantes observações foram sobre o soro fisiológico de branco e reprogramação reversível adipócitos castanhos. Castanhos-branco reprogramação abriu novas perspectivas para o tratamento futuro de obesidade e distúrbios relacionados.

Mais recentemente descobriu o branco-rosa reprogramação (mamária adipócitos pode converter em células glandulares reversivelmente a produzir leite durante a gravidez e a lactação) com novas perspectivas no domínio do cancro da mama.

Ele também descobriu a causa da inflamação crônica de baixo grau de tecido adiposo de obesos descrevendo a morte dos adipócitos (por proptoses) e a consequente tipo coroa formações (CLS) fornecendo uma ligação patogenética entre a obesidade e a diabetes T2. Em 2008 foi premiado com a Medalha de Blaise Pascal pela Academia Europeia das Ciências e em 2013 foi premiado com o Prémio de Wasserman pela Associação Europeia para o estudo da obesidade.

~ Como usar este artigo ~

Pode **usar, partilhar e copiar este conteúdo** este artigo como segue:

Cinti S (2015). O tecido adiposo Órgão: Implicações para a prevenção e o tratamento da obesidade. Em M. L. Frelut (Ed.), o eBook do ECOG sobre a obesidade na infância e adolescência. Retirado de ebook.ecog-obesity.eu

Certifique-se também de **dar crédito apropriado** quando usar este conteúdo. Visite ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/ para obter mais informações.

~ Palavra final ~

Obrigado por ler este artigo.

Se achar este artigo valioso, partilhe isso com alguém que esteja estará interessado nele.

Certifique-se também de visitar ebook.ecog-obesity.eu para ler e fazer download de mais artigos relacionados com a obesidade na infância.