
Editorial

Adipocitos, péptidos antimicrobianos e inmunidad.

Hasta ahora, se desconocía el papel que las células del tejido adiposo (adipocitos) que se encuentran bajo la piel, tienen en la protección inmunitaria contra patógenos. En el adulto normal, el número de adipocitos es constante y las variaciones de peso tienen lugar por cambios en el tamaño de estas células. El cuerpo humano está constituido en un 15 a 25% por grasa contenida en los adipocitos. El avance en el conocimiento de las características de la expansión del tejido adiposo ha puesto en evidencia el papel fundamental en el potencial patológico de la obesidad y en el exceso de producción de grasa que puede conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes o inflamatorias, como lupus, psoriasis o rosácea y las enfermedades crónicas que afectan a la piel, entre otros órganos (1).

Durante muchas décadas se consideró al tejido adiposo como un depósito inerte de triglicéridos, con una única función de participar en la regulación de la utilización de estas reservas energéticas por el organismo, vía lipogénesis y lipólisis. Sin embargo, desde el descubrimiento de la leptina, un factor proteico producido en el tejido adiposo, pero con acción en el sistema nervioso central, se dio paso a la caracterización de una serie de factores secretados por este tejido: las adipocinas. De esta manera, en la actualidad se considera al tejido adiposo como un tejido endocrino (2) y más recientemente, como productor de péptidos antimicrobianos, proteínas de origen natural con propiedades antibióticas, conocidas como catelicidinas, defensinas, e histaminas, moléculas efectoras clave en la inmunidad innata, que ayudan en el organismo

a combatir bacterias invasoras y otros agentes patógenos como los virus (3-6).

La respuesta inmunitaria innata es un factor importante en el control de las infecciones, es por ello que el estudio de péptidos antimicrobianos es un tema al que cada día se añaden más factores que por diferentes vías actúan en distintos niveles. En el humano, están divididos en tres familias: defensinas, catelicidinas e histaminas. Existen dos características comunes en la mayoría de los péptidos antimicrobianos, sin importar su estructura o su tamaño. Primero, tienen carga positiva debido a la presencia de un gran número de aminoácidos básicos (en su mayoría lisina y arginina), y segundo, aproximadamente el 50% de los aminoácidos que los constituyen son hidrofóbicos (3).

Zhang y col. (4) evidenciaron la producción de péptidos antimicrobianos por adipocitos ante la infección de piel causada por *Staphylococcus aureus* y la secreción de catelicidinas como factor de protección contra esta infección. Así mismo, la vitamina D regula la activación y expresión de las catelicidinas y las defensinas β , así como los "Toll like receptors", dentro de los efectos descritos como propiedades antimicrobianas de esta molécula. Interesantemente, el suplemento de vitamina D indujo protección, vía catelicidinas, contra la infección por *Staphylococcus epidermidis*, causante de sepsis pre-término en embarazadas (5).

En un estudio reciente en modelos in vitro de infección por virus Dengue (DENV), se investigó la expresión de péptidos antimicrobianos en una línea de células monocíticas (THP-

1) y en neutrófilos humanos. En estos modelos se demostró que ambas células son capaces de responder a la infección por DENV con una producción incrementada de la defensina β hBD-1 y la catelicidina LL-37 en las THP-1, mientras que los neutrófilos produjeron defensina α hDEFAs y LL-37; sin embargo, el efecto directo de estas moléculas sobre las partículas virales, se desconoce (6).

El papel de las catelicidinas y las defensinas como antimicrobianos o agentes quimiotácticos ha sido poco investigado, en especial en enfermedades de la piel, en virtud de la propiedad de los adipocitos de secretar estos péptidos. En pacientes con eczema cutáneo, los cuales son más susceptibles a infecciones cutáneas severas, entre ellas la causada por el virus de la Varicela Zoster (VZV), se demostró actividad antiviral de la LL-37 y la hBD-2, al disminuir la replicación del VZV en líneas celulares de keratinocitos HaCaT y en células B (7).

Por otro lado, el tejido adiposo puede sintetizar y secretar angiotensinógeno y los diversos factores que permiten su conversión a angiotensina II. Su producción está aumentada en condiciones de obesidad. Se estima que sus efectos serían principalmente a nivel local, fundamentalmente al disminuir la adipogénesis y estimular la hipertrofia adipocitaria; de esta manera, son adipocitos disfuncionales, al tiempo que tendría un efecto proinflamatorio y de alteración del metabolismo lipídico y glucídico (8).

Hernández-Fonseca y col. (9) estudiaron el efecto del losartan, un antagonista del receptor de la angiotensina II (receptor AT1), y del enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I (ACE), sobre la expresión del antígeno del virus Dengue 2 (DENV2) y la producción de IL-1 β en macrófagos peritoneales de ratones infectados experimentalmente. Se encontró que los ratones infectados y tratados con losartan o enalapril disminuyeron la expresión del antígeno viral en los macrófagos y la pro-

ducción de la IL-1 β , al comparar con los controles viralmente infectados no tratados. Estos hallazgos sugieren que la angiotensina II podría favorecer la infección por el DENV2 al incrementar la infección y la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β .

La relación alteración lipídica y dengue ha sido previamente analizada. Duran y col. (10) demostraron que en el 60,2 % del suero de los pacientes con dengue se encontraron alteraciones del perfil lipídico, principalmente en aquellos con dengue grave, hallazgos que sugieren un papel fundamental de los lípidos en la severidad de la infección, debido, entre otras causas, a la interacción virus-célula.

Si se toma en cuenta todos estos hallazgos, sería interesante realizar estudios con la posibilidad de evaluar el eje: tejido adiposo (en términos de lipogénesis y/o hiperplasia de los adipocitos)-péptidos antimicrobianos- infecciones. Estos hallazgos ampliarían el conocimiento sobre la modulación farmacológica de la disfunción adipocitaria y constituirían una opción terapéutica, en algunas infecciones virales que no cuentan con tratamiento específico.

Nereida Valero y Jesús Mosquera

Adipocytes, antimicrobial peptides and immunity.

Recently, the proinflammatory role of adipose tissue has been demonstrated in obesity, in the induction of immune diseases and in the immune defense system. Antimicrobial peptides are key effector molecules of the innate immune response. In this regard, the possible role of adipocytes and the lipid content in the organism, on the pathogenicity of some viruses, including dengue virus, have been demonstrated. Because several studies are exploring the possibility of using these antimicrobial peptides as new therapeutic agents against different infectious diseases and the drugs used for the treatment of lipid dysfunctions are common in medical practice, these could be an option for the treatment of some viral diseases that currently do not have a specific treatment.

1. **de Candia P, De Rosa V, Gigantino V, Botti G, Ceriello A, Matarese G.** Immunometabolism of human autoimmune diseases: from metabolites to extracellular vesicles. *FEBS Lett* 2017; 591: 3119-3134. doi: 10.1002/1873-3468.12733.
2. **Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE.** The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; (37): 753-768.
3. **Rivas-Santiago B, Sada E, Hernández-Pando R, Tsutsumi V.** Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud Pública Mex* 2006; 48:62-71.
4. **Zhang L, Christian F, Guerrero-Juarez TH, Bapat SP, Ramos R, Plikus MV, Gallo RL.** Dermal adipocytes protect against invasive *Staphylococcus aureus* skin infection. *Science* 2015; Vol. 347 (6217): 67-71. doi: 10.1126/science.1260972.
5. **Clark A and Mach N.** Role of vitamin D in the hygiene hypothesis: the interplay between vitamin D, vitamin D receptors, gut microbiota and immune response. *Front Immunol* 2016; 7:627-. doi: 10.3389/fimmu.2016.00627.
6. **Castañeda-Sánchez JI, Domínguez-Martínez DA, Olivar-Espinosa N, García-Pérez BE, Loroño-Pino MA, Luna-Herrera J, Salazar MI.** Expression of antimicrobial peptides in human monocytic cells and neutrophils in response to dengue virus Type 2. *Intervirology*. 2016; 59(1):8-19. doi: 10.1159/000446282.
7. **Crack LR, Jones L, Malavige GN, Patel V, Ogg GS.** Human antimicrobial peptides LL-37 and human β -defensin-2 reduce viral replication in keratinocytes infected with varicella zoster virus. *Clin Exp Dermatol*. 2012; 37(5):534-543. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04305.x.
8. **Iwai M, Horiuchi M.** Role of renin-angiotensin system in adipose tissue dysfunction. *Hypertens Res* 2009; 32:425-427.
9. **Hernández-Fonseca JP, Duran A, Valero N, Mosquera J.** Losartan and enalapril decrease viral absorption and interleukin 1 beta production by macrophages in an experimental dengue virus infection. *Arch Virol*. doi: 10.1007/s00705-015-2581-1.
10. **Durán A, Carrero R, Parra B, González A, Delgado L, Mosquera J, Valero N.** Association of lipid profile alterations with severe forms of dengue in humans. *Arch Virol* 2015; 160:1687-1692. doi 10.1007/s00705-015-2433-z.