

La γ -Sinucleína condiciona la infiltración inmune y la meta-inflamación del tejido adiposo

Ana Fernández-Sánchez^{1,2*}, Aina Lluch^{1,2}, Laura Martín-Ortega¹, Vaishali Chaurasiya³, José M. Fernández-Real^{1,2,4}, Vesa M. Olkkonen³, Francisco J. Ortega^{1,2}

¹ Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Girona (España)

² CIBER de la Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (España)

³ Instituto Fundación Minerva de Investigación Médica, Helsinki (Finlandia)

⁴ Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Girona (España)

Antecedentes: La adiposidad excesiva de personas con obesidad se asocia con un mayor riesgo de padecer trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Estas patologías están a menudo relacionadas con la actividad endocrina de un tejido adiposo disfuncional. Los depósitos adiposos hiperplásicos pueden promover el estado inflamatorio y aterogénico que contribuye, e incluso explica un mayor riesgo de enfermar en individuos con obesidad. Participan en esta cascada de reacciones adversas mensajeros con influencia en sitios tan diversos como el propio tejido adiposo, el hígado, el músculo, el endotelio vascular, el cerebro y el sistema inmune. La γ -Sinucleína (SNCG), también conocida como Gen 1 Específico del Cáncer de Mama (BCSG1), se ha relacionado con diversos tipos de cáncer en estudios que apuntan su utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica. Aunque también la expresa en abundancia la célula adiposa, su impacto en morbilidades del fenotipo obeso apenas si se ha estudiado.

Material y métodos: Para este trabajo, se evaluó la expresión de SNCG en los depósitos adiposos y sus concentraciones en la sangre de sujetos con un amplio rango de adiposidad y en pacientes con obesidad mórbida antes y después de la pérdida ponderal inducida por cirugía bariátrica. Paralelamente, inoculamos ratones con SNCG recombinante, utilizamos sistemas celulares modificados genéticamente y analizamos muestras de grasa para dilucidar las implicaciones fisiológicas de un exceso de SNCG, así como su relación con la obesidad y el trastorno metabólico en ratones y humanos. Mediante estudios computacionales basados en la proteómica, revelamos mecanismos relacionados con su actividad interventora en adipocitos humanos.

Resultados: La expresión adiposa de SNCG se asocia con el peso y la resistencia a la insulina (Figuras 1a-c). También en sangre, las concentraciones de SNCG vinculan con un exceso de adiposidad, estando intrínsecamente vinculadas a la masa grasa y la presencia de biomarcadores de inflamación e hiperplasia adiposa, tales como la proteína C reactiva y la leptina (Figuras 1f-h). Ambos valores se asocian negativamente con la sensibilidad a la insulina (Figura 1h) y el colesterol HDL, entre otros. La expresión de SNCG en el tejido adiposo (Figura 1d), así como su concentración en la sangre de personas con obesidad (Figura 1i), se normalizó tras la pérdida de peso. Por otro lado, un exceso de señalización SNCG induce la activación e infiltración inmune, promoviendo en el tejido adiposo de ratones sanos (Figuras 2a-b) y adipocitos humanos cultivados en placa (Figuras 3a-d) un perfil claramente pro-inflamatorio y patrones indicativos de células adiposas hipertrofiadas y disfuncionales.

Figura 1. SNCG en sujetos con y sin obesidad. A. Expresión de γ -Sinucleína (SNCG) en el tejido adiposo subcutáneo (SC) y omental (OM) de individuos sin obesidad (IMC<30 kg/m²) y sujetos con obesidad y una tolerancia a la glucosa normal (NGT) o alterada (IGT). B-C. Asociación con la expresión de genes marcadores de inflamación (TNF, LYZ), función adiposa (FASN) y captación de glucosa (SLC2A4) en tejido adiposo SC. D. Expresión de SNCG en el tejido adiposo SC de pacientes obesos antes y después de la pérdida ponderal inducida por cirugía bariátrica. E. Niveles de expresión de SNCG en adipocitos maduros (MA) y las células del estroma vascular (SVC) del tejido adiposo humano (RPKM, Reads Per Kilobase of transcript per Million mapped reads). F. Concentración de SNCG en la sangre de mujeres y hombres con (IMC≥30 kg/m²) y sin obesidad. G-H. Asociación con el porcentaje de grasa corporal (según báscula de análisis corporal de tipo Tanita), los niveles de leptina circulante, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y la sensibilidad a la insulina (valor M según "clamp" euglicémico-hiperinsulinémico). I. SNCG circulante en sujetos obesos antes y después de perder peso (WL). La significación estadística se determinó mediante Spearman para las correlaciones y la prueba exacta de Fisher de dos colas o la prueba t de Student para muestras pareadas para comparaciones entre grupos/tiempos. * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, r.u. unidades relativas.

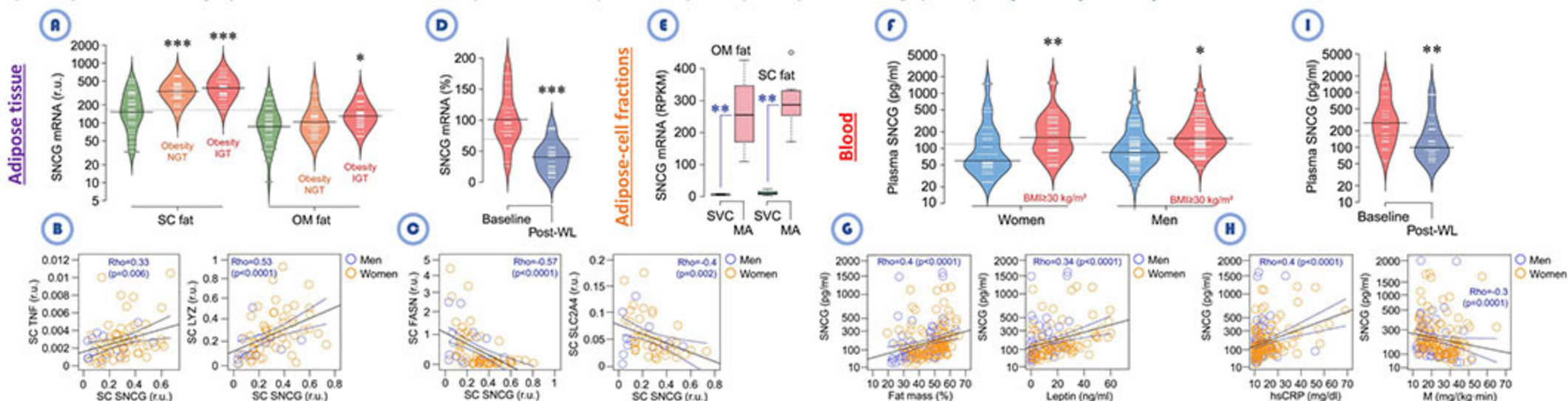


Figura 2. Impacto de la SNCG en ratones. Sendos tratamientos con SNCG recombinante, A. intraperitoneal (i.p.) e B. intravenoso (i.v.) en experimentos independientes, produjeron la activación e infiltración inmune de los depósitos de grasa blanca (depósito epididimal), y una potente respuesta inflamatoria sistémica, respectivamente. La significación estadística se determinó mediante la prueba exacta de Fisher de dos colas. * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

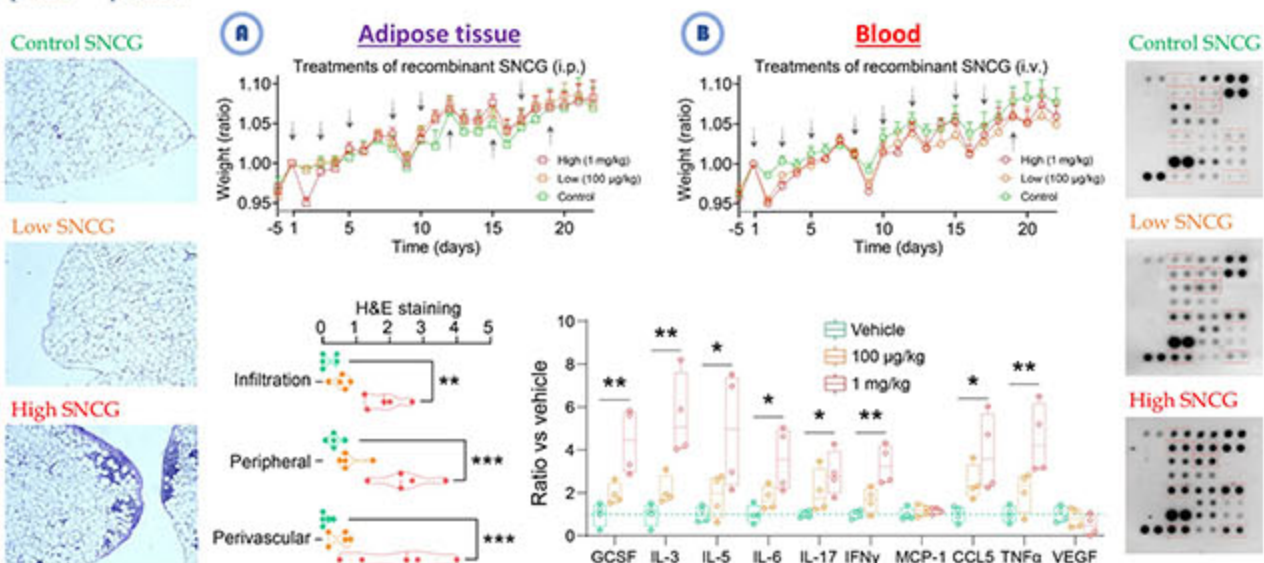
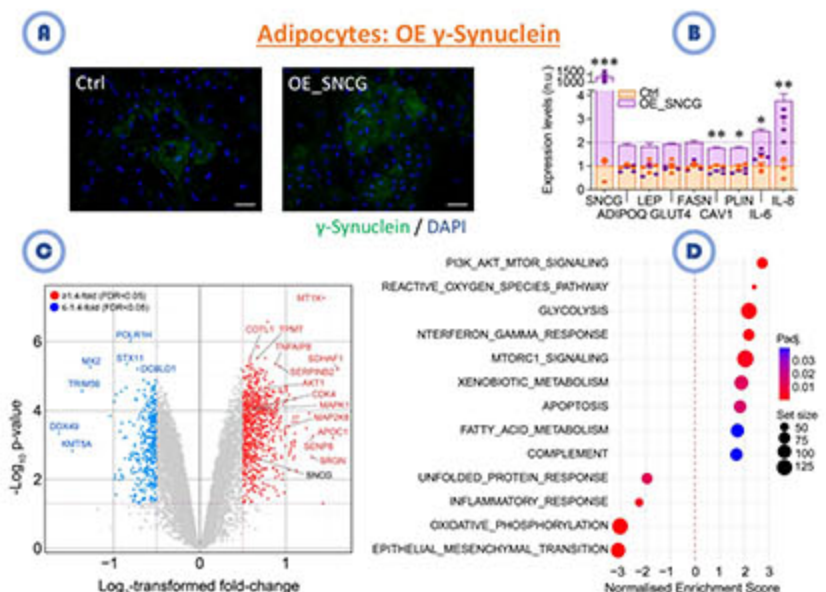


Figura 3. Sobreexpresión de SNCG en adipocitos humanos. A. Inmunofluorescencia, B. expresión génica (RT-PCR) y C. análisis proteómico de adipocitos modificados genéticamente para sobreexpresar (OE) SNCG. D. Análisis de las rutas afectas (p-valor FDR ajustado<0.05).



Conclusiones: La expresión del SNCG es predominante en adipocitos y más alta en el tejido adiposo de ratones y humanos con obesidad, pasando a la sangre y el medio extracelular para disparar parte de la infiltración inmune, la inflamación adiposa y las alteraciones metabólicas características de sujetos con una adiposidad excesiva.

Agradecimientos: Este estudio ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI21/00074, MS19/00109) y el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU) del Gobierno de España (CNS2023-145394). *A. Fernández-Sánchez: afernandez@idibgi.org