

RECEPTORES TIPO TOLL EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD.

Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(3): 154-164. DOI: <https://doi.org/10.53766/RVEM/2024.22.3.03>

RESUMEN

La obesidad provoca una condición inflamatoria que está directamente relacionada con las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 y algunos tipos de cáncer. El tejido adiposo cumple dos funciones: depósito de sustratos energéticos y fuente de mediadores pro- y antiinflamatorios. Estos mediadores provocan una inflamación sistémica crónica de bajo grado, que difiere de la respuesta inflamatoria convencional en ciertos aspectos. Esto representa un papel importante en el desarrollo de la insulinoresistencia relacionada con la obesidad. Los receptores tipo Toll son receptores inmunitarios bien definidos que participan en respuestas inmunitarias adaptativas e innatas. Debido a que la vía de señalización es uno de los principales desencadenantes de la respuesta inflamatoria inducida por la obesidad, algunos de estos receptores pueden causar inflamación y causar estados de insulinoresistencia, que son esenciales para la patogénesis de la obesidad. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia disponible sobre el posible papel de los receptores tipo Toll en la fisiopatología de la obesidad.

Palabras clave: Receptores tipo Toll; obesidad; insulinoresistencia; inflamación; tejido adiposo.

TOLL-LIKE RECEPTORS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF OBESITY.

ABSTRACT

Obesity causes an inflammatory condition that is directly related to cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, and some types of cancer. Adipose tissue serves two functions: a depot of energy substrates and a source of pro- and anti-inflammatory mediators. These mediators provoke chronic, low-grade systemic inflammation, which differs from the conventional inflammatory response in certain respects. This plays an important role in the development of obesity-related insulin resistance. Toll-like receptors are well-defined immune receptors involved in adaptive and innate immune responses. Because the signaling pathway is one of the main triggers of the obesity-induced inflammatory response, some of these receptors can cause inflammation and lead to insulin-resistant states, which are essential for the pathogenesis of obesity. The aim of this review is to evaluate the available evidence on the possible role of Toll-like receptors in the pathophysiology of obesity.

Key words: Toll-like receptors; obesity; insulin resistance; inflammation; adipose tissue.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema médico y social a escala global debido al aumento de su prevalencia tanto en países desarrollados como aquellos en vías de desarrollo¹. La Organización Mundial

de la Salud prevé que para el 2025, una quinta parte de la población en edad laboral tendrá obesidad². El aumento del número de pacientes con obesidad va acompañado del aumento de los gastos en salud³. Las complicaciones y enfermedades asociadas a la obesidad aumentan

Artículo recibido en: diciembre 2023. Aceptado para publicación en: septiembre 2024.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com.

en forma significativa las tasas globales de morbimortalidad cardiovascular^{4,5}. En el 2015, algunas investigaciones llegaron a la conclusión de que más de 400 mil muertes y 14.448.548 años de pérdidas de Años de Vida Ajustados por Discapacidad eran atribuibles a la obesidad⁶.

La obesidad abdominal es un elemento clave en la aparición del síndrome metabólico⁷. La prevalencia del síndrome metabólico entre la población adulta de los países desarrollados está entre 20-25 % con tendencia al alza⁸. El aumento del tejido adiposo visceral produce disminución de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina e hiperinsulinemia, la cual conlleva a trastornos del metabolismo de carbohidratos, lípidos y purinas y desarrollo de hipertensión arterial^{9,10}. El tejido adiposo es el depósito de sustratos energéticos y la fuente de secreción de mediadores pro y anti-inflamatorios relacionados en el desarrollo del proceso inflamatorio sistémico descrito en sujetos obesos¹¹. La inflamación crónica tiene un papel central en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y la insulinoresistencia inducida por la obesidad¹². Las señales metabólicas promueven la polarización de los macrófagos en la dirección M1 (macrófagos pro-inflamatorios), desencadenando la respuesta inmune Th1, causando el desarrollo de inflamación crónica de bajo grado del tejido adiposo¹³.

Los receptores tipo Toll (RTT) pueden ser el vínculo, desde el punto de vista de la fisiopatología, entre la insulinoresistencia y la inflamación crónica de bajo grado¹⁴. La evidencia científica señala que estos receptores son el vínculo entre la inmunidad innata / adaptativa y el daño celular¹⁵. El aumento de la lipólisis en los adipocitos conduce al aumento de las concentraciones de ácidos grasos circulantes, que, a través de los RTT, contribuyen a la diferenciación de los macrófagos M1 pro-inflamatorios¹⁶. Los estudios de las vías de señalización inflamatoria que involucran a los RTT, que inician el desarrollo de la inflamación crónica del tejido adiposo, permitirán el desarrollo de estrategias terapéuticas nuevas y efectivas para la obesidad y sus complicaciones metabólicas¹⁷.

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia disponible sobre el posible papel de los receptores tipo Toll en la fisiopatología de la obesidad.

INFLAMACIÓN CRÓNICA DE BAJO GRADO EN LA OBESIDAD

Diferentes estudios clínicos y experimentales han establecido el posible vínculo entre la obesidad visceral y la respuesta inflamatoria crónica de bajo grado en el tejido adiposo de sujetos con obesidad, la cual es responsable de las complicaciones metabólicas¹⁸⁻²¹. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) son pequeñas secuencias de moléculas encontradas en patógenos. Son reconocidos por los RTT y por otros receptores de reconocimiento de patrón²². Los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) son moléculas liberadas por células estresadas o en proceso de muerte que son reconocidas como señales de peligro por el sistema inmune. Estas moléculas incluyen proteínas HMGB (High Mobility Group Box), proteínas S100 (familia de proteínas de bajo peso molecular y se encuentran en vertebrados y se caracterizan por dos sitios de unión al calcio), proteína de choque térmico (HSP), ácido úrico e hialurónico, fibrinógeno, entre otros. Las proteínas receptoras, como los RTT, fijan estos inductores inflamatorios y activan la respuesta inmune celular²³.

Las modificaciones en la relación adipocitos / macrófagos tienen un papel importante en el inicio de la inflamación¹¹⁻¹³. El desequilibrio lleva a la aparición de macrófagos M1 y disfunciones de los adipocitos. Los adipocitos de sujetos obesos secretan interleucina (IL)-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), leptina, proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) y proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1), que promueven la selección de células inmunitarias y activan las redes de señalización inflamatoria²⁰. Diferentes estudios han demostrado que la modificación de las vías pro-inflamatorias aumenta el riesgo de complicaciones metabólicas²⁴. Por ejemplo, el factor asociado al receptor de necrosis tumoral (TRAF) puede bloquear las señales

pro-inflamatorias²⁵. La deficiencia de TRAF evita la aparición de obesidad mediante la inducción de las vías lipolíticas²⁶.

La lipólisis inducida por la inflamación es necesaria para liberar recursos energéticos en respuesta al estrés y al proceso infeccioso. Por lo tanto, la inflamación crónica de bajo grado es fundamental para proteger al organismo contra la disfunción de los adipocitos²⁷. La enfermedad de hígado graso no alcohólico está estrechamente relacionada con la obesidad, pero algunos pacientes que desarrollan esta condición no son obesos¹⁹. Estudios experimentales han demostrado que la dieta rica en grasas durante 6 meses llevó a la aparición de enfermedad de hígado graso no alcohólico e inflamación crónica de bajo grado, caracterizada por aumento en las concentraciones de FNT- α , IL-13 e IL-18. Después de 12 meses, se observó sobreexpresión de IL-6, IL-10, IL-13, ciclooxigenasa-2 y RTT. Esta respuesta inmune podría tener efectos protectores, evitando el desarrollo de trastornos metabólicos¹⁹. Aunque la señalización pro-inflamatoria no es exclusiva de la obesidad, aún existen controversias sobre si este proceso es totalmente desfavorable para el organismo.

RECEPTORES TIPO TOLL

Los receptores de reconocimiento de patrones son proteínas ubicadas en la superficie celular del sistema inmune que detectan patrones moleculares de los patógenos²⁸. Desde el punto de vista funcional, estos receptores están divididos en receptores de señalización (receptores tipo Toll) y receptores endocíticos (receptores de manosa en los macrófagos tisulares). Los RTT han recibido cada vez mayor atención, ya que son elementos centrales de las respuestas de inmunidad tanto innata como adaptativa²⁹.

Los RTT reconocen patógenos en el espacio extracelular o que se encuentren en los endosomas. Hasta la fecha han sido descritos 13 RTT humanos (RTT1 al RTT13). Cada uno es responsable de reconocer un conjunto específico de patrones moleculares. Los RTT3, RTT7, RTT8

y RTT9 están en el retículo endoplásmico y pasan a la región endolisosomal de la célula tras su activación (RTT endosomal), mientras que RTT1, RTT2, RTT4, RTT5, RTT6 y RTT10 están sólo en la membrana plasmática celular (RTT de membrana celular o de superficie)³⁰. Los componentes de las membranas / proteínas microbianas o virales sirven como ligandos para los RTT de superficie y los ácidos nucleicos microbianos son ligandos para los RTT endosomales³¹. Los RTT2, RTT4, RTT7, RTT8 y RTT9 son los encargados del reconocimiento de ligandos. Una característica importante de los RTT es su participación en la respuesta inmune a infecciones virales y bacterianas³². Todos los RTT endosomales reconocen los ácidos nucleicos de microorganismos, el RTT3 reconoce el ARN bicatenario, RTT7 y RTT8 reconocen el ARN monocatenario y RTT9 reconoce el ADN³³.

La estructura de los RTT tiene dos dominios. La parte N-terminal tiene un dominio de repetición rico en leucina que se une al ligando, mientras la parte C-terminal tiene un dominio receptor Toll / interleucina-1 (TIR) y dominio de resistencia, localizado en el citoplasma celular y que interactúa con las moléculas de la vía de señalización³⁴. A través del dominio TIR, la señal es transmitida a las quinasas apropiadas, que activan a los factores de transcripción responsables de la inducción de la respuesta inmune innata, a través de la expresión de varias citoquinas pro-inflamatorias y factores antimicrobianos. De igual forma, estimula la respuesta inmune adquirida, la presentación de antígenos y otros procesos²⁸.

Las vías de señalización que involucran a la proteína de diferenciación mieloide 88 (MyD88), adaptadores que contienen dominio TIR, TICAM1 (interferón- β que induce el dominio TIR ([TRIF]) y la molécula adaptadora 2 que contiene el dominio TIR, están todas involucradas en la transmisión de señales. Todos los RTT (excepto RTT3, que transmite la señal a través de TRIF) funcionan a través de la vía de señalización MyD88. El RTT4 activa tanto las vías de señalización dependientes de MyD88 como dependientes de TRIF (endosómicas)³⁴.

Los RTT están presentes en la superficie de las células del sistema inmune (macrófagos, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, basófilos, células B y T, células asesinas naturales) y en células no inmunitarias (fibroblastos, células epiteliales, queratinocitos)²⁹. Además, los adipocitos también los expresan y están activamente involucrados en la defensa antibacteriana y antiviral y en la activación del estado inflamatorio crónico de bajo grado del tejido adiposo³⁵. En el tejido adiposo los RTT2, RTT4 y RTT10 son expresados en la membrana celular, mientras que el RTT9 es el único endosomal.

RECEPTORES TIPO TOLL Y DISFUNCIÓN METABÓLICA EN LA OBESIDAD.

Los RTT tienen un papel central en la fisiopatología de la obesidad y su estudio puede indicar una dirección efectiva para suprimir la inflamación crónica de bajo grado del tejido adiposo. La evidencia indica el papel de RTT2 y RTT4 en el reconocimiento de especies reactivas de oxígeno, que son productos de la peroxidación lipídica, y que están involucradas en la etiopatogenia tanto de la insulinoresistencia como de la diabetes mellitus tipo 2³⁶. El estrés oxidativo promueve la expresión de citoquinas proinflamatorias, incluyendo interferón- γ , IL-1 β , IL-6, FNT- α , y regula la expresión de RTT2 / RTT4 mediante señalización dependiente de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK9) / factor nuclear-kappa B (NF-kB), participando en el desarrollo de la inflamación metabólica³⁵. La familia de receptores tipo NOD (NLRs), como especialmente inflamasoma NLRP3 (contiene un dominio pirina) es reconocida como una molécula inflamatoria central en las vías de receptores de reconocimiento de patrones. Este receptor desempeña un papel importante en la inducción y progresión de la inflamación al modificar la secreción de algunas citocinas proinflamatorias³⁷. El NLRP3 es clave en la activación del RTT, que depende de la unión de la proteína MyD88³⁸, que activa NF-kB y la proteína activada por mitógenos. Esto indica que los RTT tienen un papel básico en la regulación de la inflamación a través de la actividad del receptor NLRP3.

Los ácidos grasos saturados, ceramidas y lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas activan el RTT4. Los ácidos grasos de los alimentos, así como los peptidoglicanos y lipoproteínas de las bacterias Gram positivas, activan RTT1, RTT2 y RTT6. La interacción con RTT4 activa en forma indirecta este receptor a través de la proteína nuclear no histona (HMGB-1). El factor de diferenciación mieloide 4 (MD-4) es un elemento en la unión entre RTT2 y los lipopolisacáridos, formando el complejo RTT2 / MD-4. Después de la estimulación por ligandos de los RTT, las moléculas adaptadoras reclutan la quinasa unida al receptor IL-88R, que activa la vía de señalización de MAPK o estimula NF-kB. El inicio de la señalización de MAPK o NF-kB determina la síntesis de citoquinas proinflamatorias (FNT- α , IL-8, IL-1, IL-1, interferón- γ) que llevan al desarrollo del proceso de inflamación del tejido adiposo. La IL-6 β es modificada en su forma madura por el complejo de la proteína de dominio de pirina de la familia de receptores tipo NOD, que consiste en NLRP1, proteína adaptadora ASC (apoptosis-associated speck-like protein) y caspasa-3. El estrés oxidativo en respuesta a concentraciones elevadas de ácidos grasos, ceramidas o glucosa puede desencadenar la activación de la caspasa-3 del complejo NLRP1, que a su vez promueve la formación de IL-1 β . La señalización inflamatoria inducida por lipoproteínas o ácidos grasos saturados a través de RTT1 puede inhibir la fosforilación de la proteína sustrato del receptor de insulina³⁵⁻³⁷ (Figura 1).

Varios estudios *in vitro* han descrito la relación entre la actividad de RTT4 con el desarrollo de insulinoresistencia³⁹⁻⁴⁴. Los sujetos con insulinoresistencia tienen concentraciones séricas elevadas de ácidos grasos libres, que son ligandos de RTT4 y tienen efectos proinflamatorios⁴¹. Este receptor está presente en los monocitos y tiene un papel clave en el desarrollo de la insulinoresistencia, obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Al infiltrarse en el tejido adiposo, son convertidos en macrófagos tisulares y secretan quimosinas para facilitar el reclutamiento de otras células inmunitarias, potenciando la inflamación. Los monocitos y los macrófagos en

el tejido adiposo son las principales fuentes de citoquinas, como FNT- α e IL-1, inhibiendo la señalización de la insulina a través de la activación de MAPK y el inhibidor de la quinasa β , el cual es un factor de transcripción nuclear pro-inflamatorio⁴².

El aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres en sujetos con un índice de masa corporal normal estimula la expresión de RTT4 y activa MAPK en los monocitos y macrófagos

circulantes⁴². Por lo tanto, esta condición pro-inflamatoria, característica de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, puede ser causada por estas células pro-inflamatorias activadas a través de la activación del RTT. La expresión del RTT4 en células mononucleares periféricas disminuye en forma proporcional a la pérdida de peso en individuos con sobrepeso y síndrome metabólico⁴³. Los datos presentados sugieren que la inhibición de RTT4 puede suprimir el desarrollo de inflamación crónica en la obesidad⁴⁴.

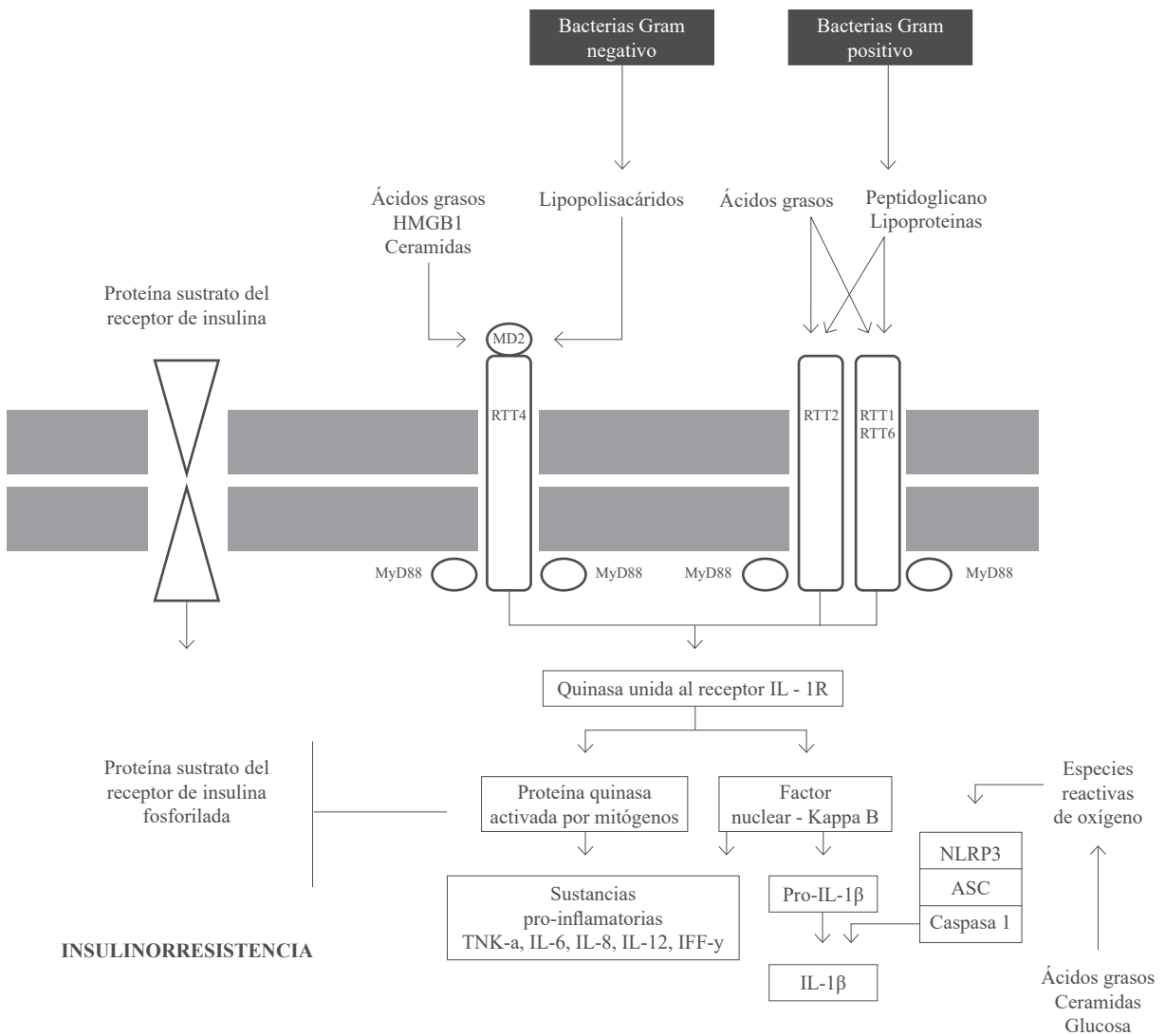


Fig. 1. Receptores Tipo Toll en la señalización de la inflamación e insulinoresistencia del tejido adiposo.

La inflamación del tejido adiposo mediada por RTT2 y RTT4 también es un elemento clave en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los efectos de la hiperuricemia sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona son evidentes en algunas enfermedades metabólicas. El ácido úrico puede regular la actividad del sistema en los adipocitos⁴⁴.

Por otra parte, otros investigadores han encontrado asociaciones positivas entre la inflamación del tejido adiposo asociada a la obesidad y el aumento de la expresión de los RTT y de elementos de la familia de factores de transcripción de tipo Kruppel, los cuales tienen un papel importante en la diferenciación de los adipocitos⁴⁵.

Los componentes bacterianos también sirven de ligandos de los RTT⁴⁶. Los lipopolisacáridos que se unen al RTT4 están en la pared celular de las bacterias Gram negativas. El peptidoglicano y el ácido lipoteicoico son ligandos del RTT2 presentes en la membrana de las bacterias Gram-positivas. La alteración de la microbiota intestinal puede ser un desencadenante del desarrollo de obesidad secundaria a las modificaciones de la señalización de los RTT⁴⁷. Esta es otra razón por la cual los RTT pueden ser utilizados como dianas terapéuticas en pacientes con obesidad⁴⁸.

El RTT9 en los adipocitos es un factor protector de la inflamación adiposa causada por la obesidad⁴⁹. Este receptor está presente en varias células inmunitarias y sus ligandos naturales son regiones de ADN de virus y bacterias. Su expresión está marcadamente elevada en el tejido adiposo visceral en pacientes obesos no diabéticos y existen informes de correlación con las concentraciones sistémicas de resistina³³.

Por otra parte, el RTT10 tiene propiedades anti-inflamatorias y es el único miembro de la familia RTT con capacidad inhibidora de la inflamación. Se ha demostrado que puede modificar la morfología del tejido adiposo en sujetos obesos. Además, los individuos con polimorfismo del gen RTT10 presentan disminución de la infiltración de los macrófagos en el tejido adiposo, junto con disminución de las concentraciones de

leptina y aumento de los valores de adiponectina en plasma. En individuos sanos con los mismos polimorfismos, las concentraciones plasmáticas de ambas adipocinas no presentaron diferencias significativas¹⁸.

Otras investigaciones sugieren el posible papel fisiopatológico de los RTT en la insulinoresistencia inducida por la obesidad. Esto es especialmente interesante al evaluar los efectos sobre el receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE), receptor desencadenante 1 expresado en las células mieloide (TREM-1) y la proteína HMGB-1¹⁴.

El RAGE es una glicoproteína transmembrana tipo I que participa en varias funciones fisiológicas. Además, es el principal mediador de la respuesta inmune innata, activando el proceso inflamatorio mediante la inducción de citoquinas y quimosinas pro-inflamatorias⁵⁰. Existe evidencia que demuestra su participación en el desarrollo de inflamación crónica de bajo grado de origen metabólico e insulinoresistencia asociada a la obesidad⁵¹. Su señalización activa el NF- κ B, que a su vez aumenta la expresión de RAGE. El daño tisular durante la respuesta inflamatoria está acompañado de la producción de ligandos, que conducen a la síntesis del ARNm NF- κ B⁵⁰.

Otro ligando de RAGE es la proteína HMGB1⁵². La unión lleva a la disminución de la concentración de RAGE en la superficie celular. Como factor pro-inflamatorio endógeno, el HMGB1 forma parte de la patogénesis de varias condiciones metabólicas. Su función es iniciar el sistema de alarma como parte de la respuesta de los macrófagos a estímulos pro-inflamatorios y daño celular⁵³. Cuando los adipocitos presentan cambios pro-inflamatorios, se produce liberación pasiva de contenido celular, incluido HMGB1, al entorno extracelular. Su presencia extracelular estimula la activación de las células inmunitarias dentro del tejido adiposo. Estas células secretan aún más HMGB1, que activa / moviliza células inmunitarias adicionales e induce la muerte del adipocito⁵⁴.

En el espacio extracelular, la proteína HMGB1 realiza su acción pro-inflamatoria a través de RAGE o RTT⁵³. Como resultado de su interacción, activa a las células endoteliales vasculares, macrófagos y monocitos que producen citoquinas pro-inflamatorias (IL- β , IL-10, IL-12 y FNT- α)⁵⁵. También promueve la liberación de citocinas a través de las proteínas MAPK / ERK y NF-kB. Existe evidencia que indica una estrecha relación entre RTT4, HMGB1 y NF-kB⁵⁶. Por lo tanto, la HMGB1 activa RTT2 y RTT4, lo que lleva al inicio de la inflamación mediada por MyD88 y NF-kB y liberación de citoquinas pro-inflamatorias⁵⁷. De esta manera, la HMGB1 inicia la señalización molecular, la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y el desarrollo de inflamación crónica de bajo grado.

La TREM-1 también es un ligando para RAGE y RTT. Su activación es el inicio de un mecanismo importante de inflamación crónica, que puede conducir al desarrollo de insulinoresistencia asociada a obesidad, ya que resulta en aumento de la secreción de FNT- α , quimosinas y citocinas. Además, el TREM-1 interactúa no solo con los RTT, sino también con RAGE. En pacientes con obesidad con diabetes mellitus tipo 2 fue evidente una mayor expresión de TREM-1, en combinación con HMGB1, RAGE, RTT4 y RTT2, comparados con pacientes obesos no diabéticos¹⁴.

RECEPTORES TIPO TOLL Y NEURO-INFLAMACIÓN EN LA OBESIDAD

Una variedad de enfermedades del sistema nervioso central, como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y depresión, se han relacionado con la neuroinflamación⁵⁸. Existe evidencia que indica que las dietas ricas en grasas y azúcares pueden activar los RTT en el cerebro, lo que causaría neuroinflamación, que altera las vías de control del apetito, lo que aumenta la ingesta de alimentos y conduce a la obesidad⁵⁹.

La neuroinflamación puede afectar las vías de control del apetito de varias maneras. La neuroinflamación activa las microglías. Estas células

liberan citoquinas y otros mediadores inflamatorios que pueden interferir con la señalización de la leptina. Las neuronas del hipotálamo, la región del cerebro que controla el apetito, expresan receptores de leptina. La neuroinflamación puede dañar o alterar la función de estas neuronas, haciéndolas menos sensibles a la leptina⁶⁰. También puede estimular la producción de sustancias que bloquean la acción de la leptina, como la proteína supresora de citoquinas⁶¹.

Por otra parte, la grelina es una hormona que se produce en el estómago y que señala al cerebro la sensación de hambre. La neuroinflamación aumentaría la sensibilidad a la grelina, lo que facilitaría la señalización del hambre. Además, esta deficiencia altera la señalización de la dopamina, un neurotransmisor responsable de la recompensa, que se libera más en respuesta a la grelina, lo que aumenta la sensación de hambre⁶². Finalmente, los alimentos ricos en grasas y azúcares activan el sistema de recompensa cerebral, lo que provoca placer. La neuroinflamación puede aumentar la respuesta del sistema de recompensa, lo que facilitaría el consumo de estos alimentos⁶³.

Los estudios en animales han demostrado que la obesidad puede ser causada por la activación de los RTT en el sistema nervioso central. Por ejemplo, un estudio encontró que la deficiencia de RTT4 protegía a los ratones de la obesidad inducida por una dieta hipercalórica⁶⁴. Del mismo modo, el tratamiento con TAK-242, un inhibidor del TLR4, se asoció a inhibición parcial de la inflamación en el tejido adiposo, pero no ejerció efectos significativos sobre el peso corporal, la adiposidad y una serie de medidas metabólicas. Las muestras de tejido cerebral mostraron reducción significativa de la activación microglial, una mejora de los niveles de neurogénesis y una inhibición de las vías amiloidogénicas relacionadas con el Alzheimer. Estos resultados demuestran un efecto protector significativo de la inhibición de TLR4 sobre las consecuencias neuronales de la obesidad⁶⁵.

La evidencia indica que la neuroinflamación mediada por la activación de los RTT en el sistema nervioso central puede alterar las vías de control del apetito, lo que puede resultar en un aumento de peso y una mayor ingesta de alimentos. Sin embargo, para comprender los mecanismos por los cuales la obesidad induce neuroinflamación, son necesarios más estudios.

AGONISTAS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN-1 Y ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL EN LA NEUROINFLAMACIÓN

Existe un grupo de medicamentos denominados agonistas del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que se emplean en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Estos fármacos han demostrado, además de sus efectos sobre el control glucémico, propiedades antiinflamatorias. Entre estas se encuentra la regulación de la inflamación mediante el control de la activación de los RTT⁶⁶. Su acción antiinflamatoria en el sistema nervioso central se produce de diversas maneras: disminuyen la expresión de RTT en microglía y astrocitos, células esenciales en el proceso de neuroinflamación; detienen la liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios por parte de las células inmunitarias cerebrales; e interactúan con las neuronas en el sistema de recompensa cerebral⁶⁷.

En modelos animales, los agonistas de GLP-1 han demostrado reducir el área de infarto cerebral y mejorar el déficit neurológico. Esto se debe principalmente a su capacidad para inhibir el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis. Además, estos fármacos podrían mejorar el aprendizaje y la memoria mediante la modulación de la plasticidad sináptica, reduciendo así el deterioro cognitivo y la neurodegeneración del hipocampo causada por la diabetes o la obesidad⁶⁸. Otro estudio experimental en ratones transgénicos demostró que estos fármacos aumentaron el crecimiento dendrítico, la proliferación de células madre y disminuyeron la inflamación de los tejidos cerebrales. Sin embargo, también se observó una desensibili-

zación a la insulina y una disminución de la captación de glucosa por los tejidos cerebrales⁶⁹.

En un estudio clínico con pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2, se demostró que la liraglutida, un agonista del GLP-1, tiene un potente efecto antiinflamatorio en el sistema nervioso central. Este efecto se produce por la inhibición de las vías NF- κ B y la regulación del aumento de la expresión de sirtuina 1. Esto, a su vez, regula la actividad de factores proinflamatorios y la actividad de los RTT2 y RTT4, así como los valores de marcadores de inflamación como la ceruloplasmina⁷⁰.

Los hallazgos sobre los efectos antiinflamatorios de los agonistas del GLP-1 sugieren su potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y otras afecciones relacionadas con la neuroinflamación secundaria a la obesidad. Estos fármacos pueden actuar como antiinflamatorios en el sistema nervioso central a través de diversos mecanismos, como el control de la activación de los RTT, la disminución de la liberación de mediadores inflamatorios y la regulación de la señalización neuronal. Sin embargo, se requiere más investigación para determinar la eficacia y seguridad de estas sustancias en el tratamiento de la inflamación asociada a la obesidad.

CONCLUSIÓN

La obesidad es un problema médico y social mundial urgente que debe abordarse debido a la prevalencia y los costos globales del sistema de atención médica. El tejido adiposo es la fuente de mediadores pro- y anti-inflamatorios relacionados con el desarrollo del proceso inflamatorio sistémico crónico de bajo grado que tiene un papel clave en la insulinoresistencia asociada a la obesidad. Los RTT detectan señales metabólicas que pueden ser el posible vínculo entre insulinoresistencia e inflamación. El estudio de las vías de señalización inflamatoria que involucran RTT que inician la respuesta inflamatoria crónica del tejido adiposo permitirá el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas para el

tratamiento de la obesidad y sus complicaciones metabólicas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pepe RB, Lottenberg AM, Fujiwara CTH, Beyruti M, Cintra DE, Machado RM, Rodrigues A, Jensen NSO, Caldas APS, Fernandes AE, et al. Position statement on nutrition therapy for overweight and obesity: nutrition department of the Brazilian association for the study of obesity and metabolic syndrome (ABESO-2022). *Diabetol Metab Syndr* 2023;15:124. doi: 10.1186/s13098-023-01037-6.
2. Kow L, Sharaiha RZ, O'Kane M, White KP, Macedo G, Toouli J, Shikora S. Methodology and results of a joint IFSO-WGO delphi survey of 94 intercontinental, interdisciplinary experts in obesity management. *Obes Surg* 2023;33:3337-3352. doi: 10.1007/s11695-023-06757-2.
3. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* 2019;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
4. Zheng L, Sun A, Han S, Qi R, Wang R, Gong X, Xue M. Association between visceral obesity and 10-year risk of first atherosclerotic cardiovascular diseases events among American adults: National Health and Nutrition Examination Survey. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1249401. doi: 10.3389/fcvm.2023.1249401.
5. Mieth S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:685-693. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.011.
6. Shortland T, McGranahan M, Stewart D, Oyebo O, Shantikumar S, Proto W, Malik B, Yau R, Cobbin M, Sabouni A, et al. A systematic review of the burden of, access to services for and perceptions of patients with overweight and obesity, in humanitarian crisis settings. *PLoS One* 2023;18:e0282823. doi: 10.1371/journal.pone.0282823.
7. Polak-Szczybyło E. Low-grade inflammation and role of anti-inflammatory diet in childhood obesity. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:1682. doi: 10.3390/ijerph20031682.
8. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13:2409-2417. doi: 10.1016/j.dsx.2019.06.005.
9. Gruss SM, Nhim K, Gregg E, Bell M, Luman E, Albright A. Public health approaches to type 2 diabetes prevention: the US national diabetes prevention program and beyond. *Curr Diab Rep* 2019;19:78. doi: 10.1007/s11892-019-1200-z.
10. Zhukova NV, Novgorodtseva TP, Denisenko YK. Effect of the prolonged high-fat diet on the fatty acid metabolism in rat blood and liver. *Lipids Health Dis* 2014;13:49. doi: 10.1186/1476-511X-13-49.
11. Palacios-Marin I, Serra D, Jimenez-Chillarón J, Herrero L, Todorčević M. Adipose tissue dynamics: Cellular and lipid turnover in health and disease. *Nutrients* 2023;15:3968. doi: 10.3390/nu15183968.
12. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasad I. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis. *Front Immunol* 2022;13:907750. doi: 10.3389/fimmu.2022.907750.
13. Pan D, Li G, Jiang C, Hu J, Hu X. Regulatory mechanisms of macrophage polarization in adipose tissue. *Front Immunol* 2023;14:1149366. doi: 10.3389/fimmu.2023.1149366.
14. Shen L, Zhou Y, Wu X, Sun Y, Xiao T, Gao Y, Wang J. TREM1 blockade ameliorates lipopolysaccharide-induced acute intestinal dysfunction through inhibiting intestinal apoptosis and inflammation response. *Biomed Res Int* 2021;2021:6635452. doi: 10.1155/2021/6635452.
15. Wong SK, Chin KY, Ima-Nirwana S. Toll-like Receptor as a molecular link between metabolic syndrome and inflammation: A review. *Curr Drug Targets* 2019;20:1264-1280. doi: 10.2174/1389450120666190405172524.
16. Xia T, Fu S, Yang R, Yang K, Lei W, Yang Y, Zhang Q, Zhao Y, Yu J, Yu L, et al. Advances in the study of macrophage polarization in inflammatory immune skin diseases. *J Inflamm (Lond)* 2023;20:33. doi: 10.1186/s12950-023-00360-z.
17. Aparicio-Rodríguez YD, Alonso-Morillejo E, García-Torrecillas JM. Epidemiological situation of high-prevalence non-communicable diseases in Spain: A systematic review. *J Clin Med* 2023;12:7109. doi: 10.3390/jcm12227109.
18. Fore F, Indriputri C, Mamutse J, Nugraha J. RTT10 and its unique anti-inflammatory properties and potential use as a target in therapeutics. *Immune Netw* 2020;20:e21. doi: 10.4110/in.2020.20.e21.
19. Sigris-Flores SC, Ponciano-Gómez A, Pedroza-González A, Gallardo-Ortiz IA, Villalobos-Molina R, Pardo-Vázquez JP, Saucedo-Campos AD, Jiménez-Flores R, Méndez-Cruz AR. Chronic intake of moderate fat-enriched diet induces fatty liver and low-grade inflammation without obesity in rabbits. *Chem Biol Interact* 2019;300:56-62. doi: 10.1016/j.cbi.2019.01.004.
20. Li JH, Hepworth MR, O'Sullivan TE. Regulation of systemic metabolism by tissue-resident immune cell circuits. *Immunity* 2023;56:1168-1186. doi: 10.1016/j.immuni.2023.05.001.
21. Pontzen DL, Bahls M, Albrecht D, Felix SB, Dörr M, Ittermann T, Nauck M, Friedrich N. Low-grade inflammation is associated with a heterogeneous lipoprotein subclass profile in an apparently healthy population sample. *Lipids Health Dis* 2023;22:100. doi: 10.1186/s12944-023-01856-6.
22. Krejsek J. Defensive and damaging inflammation: basic characteristics. *Vnitr Lek* 2019;65:76-80.
23. Zielen S, Trischler J, Schubert R. Lipopolysaccharide challenge: immunological effects and safety in humans. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:409-18. doi: 10.1586/1744666X.2015.1012158.
24. Rai U, Senapati D, Arora MK. Insights on the role of

- anti-inflammatory and immunosuppressive agents in the amelioration of diabetes. *Diabetol Int* 2022;14:134-144. doi: 10.1007/s13340-022-00607-9.
25. Gissler MC, Stachon P, Wolf D, Marchini T. The role of tumor necrosis factor associated factors (TRAFs) in vascular inflammation and atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:826630. doi: 10.3389/fcvm.2022.826630.
 26. Strohm L, Ubbens H, Münzel T, Daiber A, Daub S. Role of CD40(L)-TRAF signaling in inflammation and resolution-a double-edged sword. *Front Pharmacol* 2022;13:995061. doi: 10.3389/fphar.2022.995061.
 27. Wernstedt Asterholm I, Tao C, Morley TS, Wang QA, Delgado-Lopez F, Wang ZV, Scherer PE. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell Metab* 2014;20:103-18. doi: 10.1016/j.cmet.2014.05.005.
 28. Wrońska AK, Kaczmarek A, Boguś MI, Kuna A. Lipids as a key element of insect defense systems. *Front Genet* 2023;14:1183659. doi: 10.3389/fgene.2023.1183659.
 29. Colleselli K, Stierschneider A, Wiesner C. An update on Toll-like receptor 2, its function and dimerization in pro- and anti-inflammatory processes. *Int J Mol Sci* 2023;24:12464. doi: 10.3390/ijms241512464.
 30. De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine* 2015;74:181-9. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.025.
 31. Xie C, Schaefer L, Iozzo RV. Global impact of proteoglycan science on human diseases. *iScience* 2023;26:108095. doi: 10.1016/j.isci.2023.108095.
 32. Ashour DS. Toll-like receptor signaling in parasitic infections. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:771-80. doi: 10.1586/1744666X.2015.1037286.
 33. Lee BL, Barton GM. Trafficking of endosomal Toll-like receptors. *Trends Cell Biol* 2014;24:360-9. doi: 10.1016/j.tcb.2013.12.002.
 34. Mirotti L, Alberca Custódio RW, Gomes E, Rammauro F, de Araujo EF, Garcia Calich VL, Russo M. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front Immunol* 2017;8:47. doi: 10.3389/fimmu.2017.00047.
 35. Akhter N, Madhoun A, Arefanian H, Wilson A, Kochumon S, Thomas R, Shenouda S, Al-Mulla F, Ahmad R, Sindhu S. Oxidative stress induces expression of the Toll-Like receptors (RTTs) 2 and 4 in the human peripheral blood mononuclear cells: Implications for metabolic inflammation. *Cell Physiol Biochem* 2019;53:1-18. doi: 10.33594/000000117.
 36. Han H, Ni P, Zhang S, Ji X, Zhu M, Ma W, Ge H, Chu H. The association of body mass index and weight waist adjustment index with serum ferritin in a national study of US adults. *Eur J Med Res* 2023;28:374. doi: 10.1186/s40001-023-01343-9.
 37. Zito G, Buscetta M, Cimino M, Dino P, Bucchieri F, Cipollina C. cellular models and assays to study NLRP3 inflammasome biology. *Int J Mol Sci* 2020;21:4294. doi: 10.3390/ijms21124294.
 38. Koppenol-Raab M, Sjoelund V, Manes NP, Gottschalk RA, Dutta B, Benet ZL, Fraser ID, Nita-Lazar A. proteome and secretome analysis reveals differential post-transcriptional regulation of Toll-like receptor responses. *Mol Cell Proteomics* 2017;16:S172-S186. doi: 10.1074/mcp.M116.064261.
 39. Wang HW, Tang J, Sun L, Li Z, Deng M, Dai Z. Mechanism of immune attack in the progression of obesity-related type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2023;14:494-511. doi: 10.4239/wjd.v14.i5.494.
 40. Mukherjee S, Skrede S, Haugstøyl M, López M, Fernø J. Peripheral and central macrophages in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1232171. doi: 10.3389/fendo.2023.1232171.
 41. Soltani N, Marandi SM, Kazemi M, Esmail N. The exercise training modulatory effects on the obesity-induced immunometabolic dysfunctions. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:785-810. doi: 10.2147/DMSO.S234992.
 42. Liang H, Lum H, Alvarez A, Garduno-Garcia JJ, Daniel BJ, Musi N. A low dose lipid infusion is sufficient to induce insulin resistance and a pro-inflammatory response in human subjects. *PLoS One* 2018;13:e0195810. doi: 10.1371/journal.pone.0195810.
 43. Jabłonowska-Lietz B, Nowicka G, Włodarczyk M, Rejowski S, Stasiowska M, Wrzosek M. Initial weight loss, anthropometric parameters, and proinflammatory transcript levels in patients with class I obesity. *Biomedicines* 2023;11:2304. doi: 10.3390/biomedicines11082304.
 44. Zhang J, Diao B, Lin X, Xu J, Tang F. RTT2 and RTT4 mediate an activation of adipose tissue renin-angiotensin system induced by uric acid. *Biochimie* 2019;162:125-133. doi: 10.1016/j.biochi.2019.04.013.
 45. Wang C, Ha X, Li W, Xu P, Gu Y, Wang T, Wang Y, Xie J, Zhang J. Correlation of RTT4 and KLF7 in inflammation induced by obesity. *Inflammation* 2017;40:42-51. doi: 10.1007/s10753-016-0450-z.
 46. Meloun A, León B. Sensing of protease activity as a triggering mechanism of Th2 cell immunity and allergic disease. *Front Allergy* 2023;4:1265049. doi: 10.3389/falgy.2023.1265049.
 47. Bahadur T, Chaudhry R, Bamola VD, Agrawal SK, Malhotra P, Chutani AM, Mirdha BR, Das BK, Sharma RK, Thakur CK. Toll like receptors (RTTs) in response to human gut microbiota of Indian obese and lean individuals. *J Family Med Prim Care* 2019;8:1567-1570. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_136_19.
 48. Miura K, Ishioka M, Iijima K. The roles of the gut microbiota and Toll-like receptors in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *J Obes Metab Syndr* 2017;26:86-96. doi: 10.7570/jomes.2017.26.2.86.
 49. Thomalla M, Schmid A, Neumann E, Pfefferle PI, Müller-Ladner U, Schäffler A, Karrasch T. Evidence of an anti-inflammatory toll-like receptor 9 (RTT 9) pathway in adipocytes. *J Endocrinol* 2019;240:325-343. doi: 10.1530/JOE-18-0326.
 50. Kierdorf K, Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *J Leukoc Biol* 2013;94:55-68. doi: 10.1189/jlb.1012519.
 51. Carr KD, Weiner SP, Vasquez C, Schmidt AM. Involvement of the receptor for advanced glycation end products

- (RAGE) in high fat-high sugar diet-induced anhedonia in rats. *Physiol Behav* 2023;271:114337. doi: 10.1016/j.physbeh.2023.114337.
52. Plemmenos G, Tzimogianni V, Fili C, Piperi C. Contributing role of high mobility group box 1 signaling in oral cancer development and therapy. *Life (Basel)* 2023;13:1577. doi: 10.3390/life13071577.
53. Tan X, Sun L, Chen J, Chen ZJ. Detection of microbial infections through innate immune sensing of nucleic acids. *Annu Rev Microbiol* 2018;72:447-478. doi: 10.1146/annurev-micro-102215-095605.
54. Zhang J, Zhang L, Zhang S, Yu Q, Xiong F, Huang K, Wang CY, Yang P. HMGB1, an innate alarmin, plays a critical role in chronic inflammation of adipose tissue in obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2017;454:103-111. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.012.
55. Andersson U, Yang H. HMGB1 is a critical molecule in the pathogenesis of Gram-negative sepsis. *J Intensive Med* 2022;2:156-166. doi: 10.1016/j.jointm.2022.02.001.
56. Jiang H, Duan J, Xu K, Zhang W. Resveratrol protects against asthma-induced airway inflammation and remodeling by inhibiting the HMGB1/RTT4/NF- κ B pathway. *Exp Ther Med* 2019;18:459-466. doi: 10.3892/etm.2019.7594.
57. Łacheta D, Poślednik KB, Czerwaty K, Ludwig N, Molińska-Glura M, Kantor I, Jabłońska-Pawlak A, Miśkiewicz P, Głuszko A, Stopa Z, et al. RAGE and HMGB1 expression in orbital tissue microenvironment in Graves' ophthalmopathy. *Mediators Inflamm* 2021;2021:8891324. doi: 10.1155/2021/8891324.
58. Yang QQ, Zhou JW. Neuroinflammation in the central nervous system: Symphony of glial cells. *Glia* 2019;67(6):1017-1035.
59. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, Tsukumo DML, Anhe G, Amaral ME, Takahashi HK, et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci* 2009;29(2):359-370.
60. Fujita Y, Yamashita T. The effects of leptin on glial cells in neurological diseases. *Front Neurosci* 2019;13:828. doi: 10.3389/fnins.2019.00828.
61. de Git KC, Adan RA. Leptin resistance in diet-induced obesity: the role of hypothalamic inflammation. *Obes Rev* 2015;16(3):207-24. doi: 10.1111/obr.12243.
62. Pereira JADS, da Silva FC, de Moraes-Vieira PMM. The impact of ghrelin in metabolic diseases: An immune perspective. *J Diabetes Res*. 2017;2017:4527980. doi: 10.1155/2017/4527980.
63. Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 2014;42:10-21. doi: 10.1016/j.bbi.2014.04.001.
64. Hou P, Yang Y, Li Z, Ye D, Chen L, Feng T, Zeng J, Wei L, Wang S. TAK-3 inhibits lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in traumatic brain injury rats through the TLR-4/NF-kappaB Pathway. *Inflamm Res*. 2024;17:2147-2158. doi: 10.2147/JIR.S454099
65. Moser VA, Uchoa MF, Pike CJ. TLR4 inhibitor TAK-242 attenuates the adverse neural effects of diet-induced obesity. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):306. doi: 10.1186/s12974-018-1340-0.
66. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019;30:72-130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010
67. Wong CK, McLean BA, Baggio LL, Koehler JA, Hammoud R, Rittig N, Yabut JM, Seeley RJ, Brown TJ, Drucker DJ. Central glucagon-like peptide 1 receptor activation inhibits Toll-like receptor agonist-induced inflammation. *Cell Metab* 2024;36:130-143.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2023.11.009.
68. Grieco M, Giorgi A, Gentile MC, d'Erme M, Morano S, Maras B, Filardi T. Glucagon-like Peptide-1: A focus on neurodegenerative diseases. *Front Neurosci* 2019;13:1112. doi: 10.3389/fnins.2019.01112
69. Femminella GD, Edison P. Evaluation of neuroprotective effect of glucagon-like peptide 1 analogs using neuroimaging. *Alzheimers Dement* 2014;10:S55-61. doi: 10.1016/j.jalz.2013.12.012.
70. Savchenko LG, Digtar NI, Selikhova LG, Kaidasheva EI, Shlykova OA, Vesnina LE, Kaidashev IP. Liraglutide exerts an anti-inflammatory action in obese patients with type 2 diabetes. *Rom J Intern Med* 2019;57:233-240. doi: 10.2478/rjim-2019-0003.