

ORIGINAL

Quemerina: una nueva adiponectina

Juana A. Flores-Le Roux^a, David Benaiges Boix^b y Juan Pedro Botet Montoya^{c,*}

^a Servicio de Endocrinología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital del Mar, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital del Mar, Barcelona, España

Recibido el 23 de febrero de 2011; aceptado el 10 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 30 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Quemerina;
Adipoquina;
Obesidad;
Resistencia a insulina;
Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Resumen La quemerina fue descrita inicialmente como una proteína con una función compleja en el sistema inmune. Recientemente la quemerina ha sido identificada como una nueva adiponectina que regula el desarrollo y la función metabólica del adipocito al igual que el metabolismo glucídico en el hígado y en el músculo esquelético. Varias líneas de investigación señalan que los valores de quemerina en plasma están elevados en pacientes con obesidad y que además éstos se correlacionan con varios aspectos del síndrome metabólico. Así, este doble papel de la quemerina en la inflamación y en el metabolismo puede aportar un vínculo de unión entre la inflamación crónica y la obesidad, y también con otras patologías asociadas a la obesidad tales como la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chemerin;
Adipokine;
Obesity;
Insulin resistance;
Type 2 diabetes

Chemerin: A new adipokine

Abstract Chemerin was initially described as a protein with a complex function in the immune system. This protein has recently been identified as a new adipokine that regulates the development and metabolic function of adipocytes as well as glucose metabolism in the liver and skeletal muscle. Several research lines indicate that chemerin levels in plasma are elevated in obese patients and, moreover, that these levels are correlated with various components of the metabolic syndrome. Thus, this double role of chemerin in inflammation and metabolism may provide a link between chronic inflammation and obesity, and well as with other obesity-associated diseases such as type 2 diabetes and cardiovascular disease.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

El tejido adiposo blanco, además de desempeñar un importante papel en el metabolismo, es un órgano endocrino activo que secreta una serie de péptidos señalizadores, las adiponectinas, con diversas funciones biológicas^{1–3}. Estas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat
(J.P. Botet Montoya).

Tabla 1 Acciones endocrinas/sistémicas de las adiponquinas

Adipoquina	Receptor	Función metabólica
Adiponectina	Adipo-R1, Adipo-R2, T-Cadherina	Supresión de la neoglucogénesis hepática Estimulación de la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo esquelético Aumento de captación de glucosa en el músculo esquelético Estimulación de la secreción de insulina Modulación de la ingesta y del gasto energético
Quemerina	CMKLR1 CCRL2	Aumento de la captación de glucosa estimulada por la insulina
Leptina	LR isoformas a-e	Disminución de la ingesta Aumento del gasto energético Estimulación de la oxidación de ácidos grasos en hígado, páncreas y músculo esquelético Modulación de la gluconeogénesis hepática
Omentina	Desconocido	Modulación de la función de la célula beta pancreática Aumento del transporte de glucosa estimulado por la insulina
Resistina	Desconocido	Induce resistencia a insulina en ratones Se desconoce su función sobre el metabolismo de la glucosa en humanos
Proteína 4 asociada a retinol	Desconocido	Estímulo de la neoglucogénesis hepática en ratones Altera la señalización mediada por insulina en el músculo esquelético de los ratones Efecto desconocido sobre la resistencia a la insulina en humanos
Factor de necrosis tumoral- α IL-6	TNFR IL-6R Gp130	Modulación de la señalización mediada por insulina en el músculo esquelético y el hígado
Visfatina	Desconocido	Estímulo de la secreción de insulina en ratones Efectos desconocidos sobre la resistencia a insulina en humanos

AdipoR1: receptor de adiponectina 1; AdipoR2: receptor de adiponectina 2; CMKLR1: chemoquine like receptor-1; IL-6R: receptor de la interleucina-6; IRS-1: sustrato del receptor de insulina-1; LR: receptor de la leptina; TNFR: receptor del factor de necrosis tumoral- α .

adipoquinas juegan un papel primordial en la regulación del metabolismo lipídico y la homeostasis de la glucosa a través de acciones endocrinas/sistémicas en el cerebro, en el hígado y en el músculo⁴⁻¹¹ (tabla 1). La secreción y la concentración sérica de varias adiponquinas dependen en gran parte del grado de adiposidad, hecho que ha conducido a la hipótesis de la disregulación de las adiponquinas proinflamatorias y antiinflamatorias en la obesidad como vínculo patogénico con la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular^{12,13}.

La quemerina es una proteína quimiotáctica de reciente descubrimiento que sirve de ligando al receptor acoplado a la proteína G CMKLR1 (ChemR23 o DEZ) y tiene un papel complejo, pero bien establecido, en la inmunidad tanto innata como adquirida¹⁴⁻²⁰. Distintas líneas de investigación sugieren que la quemerina regula el desarrollo del adipocito y su función metabólica, así como el metabolismo glucídico en el hígado y el músculo esquelético²¹⁻²³. Numerosas evidencias señalan que los valores séricos de quemerina están elevados en la obesidad y se asocian con varios componentes del síndrome metabólico²¹⁻²⁴. Por tanto, el doble papel de la quemerina en la inflamación y el metabolismo puede apoyar una conexión entre la inflamación crónica y la obesidad,

así como con enfermedades asociadas, como la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular.

Descubrimiento y unión a receptores

El gen de la quemerina, también llamado *tazarotene-induced gene 2* (TIG2) o respondedor al receptor del ácido retinoico 2 (RARRES2), fue inicialmente reconocido como un nuevo gen respondedor al retinol en lesiones dérmicas de la psoriasis¹⁴. La primera demostración de la función biológica de la quemerina fue su identificación como ligando del receptor huérfano acoplado a la proteína G, CMKLR1¹⁷. La unión de la quemerina a CMKLR1 provoca por un lado un aumento en la concentración de calcio intracelular que activa al factor nuclear kappa B y las vías MAPK en monocitos, macrófagos y células dendríticas inmaduras, y por otro induce la migración celular²⁵.

Varias estirpes celulares involucradas en la inmunidad innata y adquirida expresan CMKLR1, donde la quemerina actúa como un quimiotáctico que promueve el reclutamiento de estas células en los órganos linfoides y sitios de lesión tisular¹⁷⁻²⁰. Así, por ejemplo, y acorde con sus

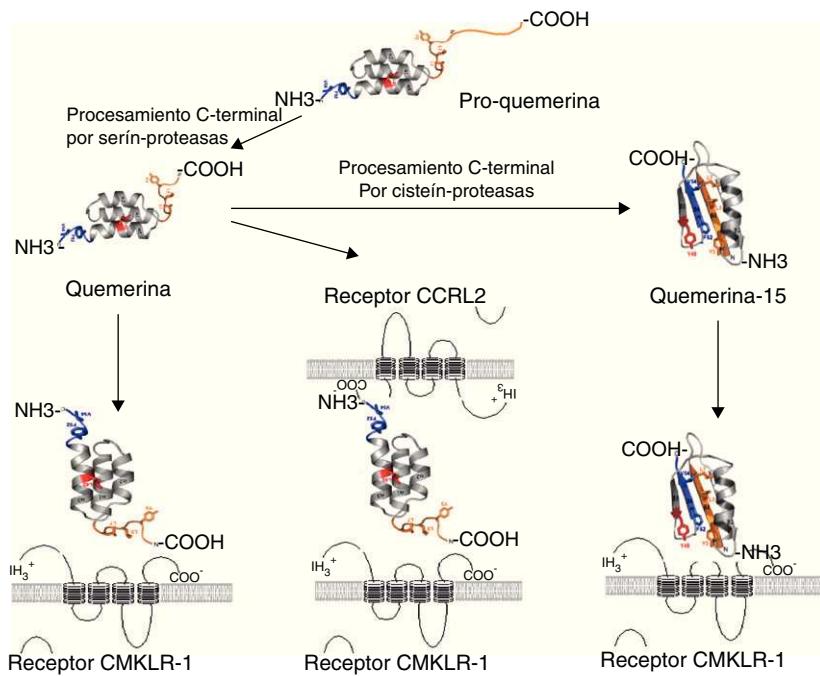


Figura 1 Procesamiento proteolítico de la pro-quemerina y la quemerina. La quemerina activa se genera a partir de la pro-quemerina mediante procesamiento proteolítico de su extremo c-terminal por serín-proteasas. 1. La quemerina activa se une al receptor celular CMKLR1 activando la migración celular y el aumento de calcio intracelular. 2. La quemerina activa también se une a CCRL2 mediante su extremo n-terminal y expone su extremo c-terminal al receptor CMKLR1 expresado en las células vecinas. 3. El procesamiento proteolítico de la quemerina por cisteína-proteasas genera el péptido inhibitorio quemerina 15, que se une al receptor CMKLR1 e inhibe la generación de mediadores proinflamatorios en respuesta a IFN- γ .

propiedades proinflamatorias, la quemerina activa se encuentra en importantes concentraciones en el líquido ascítico de las pacientes con neoplasia de ovario y en el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide¹⁷.

Estudios ulteriores han indicado que la quemerina también sirve de ligando para al menos dos receptores adicionales, como el *chemokine receptor like* (CCRL2) y la *G-protein-coupled receptor 1* (GPR-1)^{26,27}. El CCRL2 podría estar implicado en una amplificación de la respuesta inflamatoria, concentrando la quemerina y facilitando su presentación a CMKLR1 en las células adyacentes²⁶. La quemerina se uniría por su extremo N-terminal, lo que hace que su extremo C-terminal, parte fundamental en la señalización celular, quede expuesto a las células vecinas para su unión a CMKLR1 (fig. 1).

Estructura y procesamiento

La quemerina se secreta como una pro-proteína inactiva de 18 kDa, que a través de la acción de serín-proteasas a nivel extracelular en la porción C-terminal de la proteína genera la forma activa de la quemerina de 16 kDa, presente en plasma, suero y hemofiltrado¹⁶⁻¹⁹. La concentración estimada de quemerina activa en plasma y suero es de 3 y 4,4 nM en humanos¹⁸. Diferentes enzimas pueden realizar la proteólisis del extremo c-terminal de la quemerina para generar la forma activa. En función del tipo de proteasa que procesa la pro-quemerina o la quemerina, se generan péptidos que pueden tener una actividad biológica distinta^{19,28}. Parece, pues, que la actividad biológica de la quemerina

depende principalmente de estos fragmentos peptídicos del extremo C-terminal, y queda por dilucidar la posible función del extremo N-terminal de la proteína, que puede estar relacionado con la formación de complejos multiméricos de quemerina o en la interacción con GPR1 y CCRL2 (fig. 1)²⁶. Además, la fragmentación proteolítica está implicada en la inactivación de la quemerina, proceso regulador clave que puede determinar las concentraciones tanto locales como sistémicas de la quemerina activa.

Funciones de la quemerina (fig. 2)

Sistema inmune

La primera función descrita de la quemerina, mediada a través de CMKLR1, es la de promover la quimiotaxis de células dendríticas inmaduras y de macrófagos. Se conoce que el CMKLR1 se expresa en varias células inmunes, tales como células dendríticas plasmocitoides inmaduras, células dendríticas mieloides, macrófagos y *natural killer*¹⁶⁻¹⁹. Además, los valores séricos de quemerinas se correlacionan con las concentraciones de las citoquinas proinflamatorias TNF-alfa, IL-6 y proteína C reactiva. A nivel histopatológico, la quemerina se expresa en las lesiones dérmicas de la psoriasis, y varias células inmunes implicadas en el desarrollo de la lesión psoriásica expresan receptores CMKLR1¹¹. Se especula que la expresión de la quemerina es un marcador de la fase temprana de lesiones en desarrollo, y que promueve el reclutamiento y la activación de las células dendríticas plasmocitoides. Estos hallazgos sugieren que la quemerina

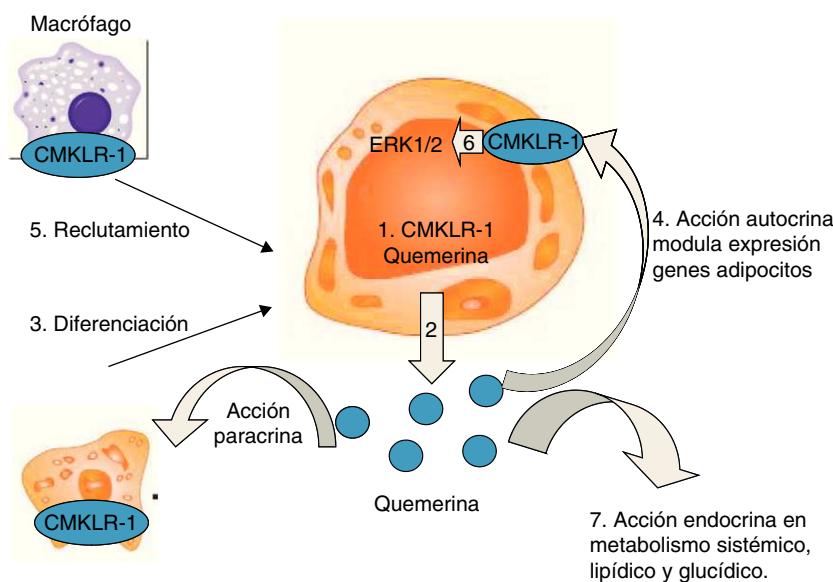


Figura 2 Papel de la quemerina y su receptor CMKLR1 en la biología del tejido adiposo. La quemerina y su receptor CMKLR1 se expresan intensamente en el adipocito (paso 1). La quemerina se secreta tanto en su forma activa o se activa rápidamente mediante procesamiento proteolítico extracelular (paso 2). La quemerina y el CMKLR1 son necesarios para la diferenciación del pre-adipocito (paso 3) y ambos genes tienen efectos reguladores en la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico y glucídico (paso 4). La quemerina secretada también media el reclutamiento de células que expresan CMKLR1 (p. ej., macrófagos) hacia el tejido adiposo. La quemerina también tiene una acción autocíncia/paracrina y activa la señalización intracelular ERK1/2 (paso 6). Los resultados de varios estudios apuntan a la posibilidad de que la quemerina pueda tener también efectos en el metabolismo sistémico y la homeostasis lipídica (paso 7).

y el CMKLR1 están implicados en el reclutamiento de células inmunes en el lugar de la lesión, y que pueden afectar las vías de comunicación entre distintos tipos celulares responsables de la regulación del inicio y el progreso de la inflamación psoriásica^{20,29}.

A pesar de que la quemerina fue descrita inicialmente como un agente proinflamatorio, Cash et al²⁸ afirman que la fragmentación proteolítica de la quemerina mediada por cisteína-proteasas genera un péptido con una potente actividad antiinflamatoria, la quemerina 15, que también utiliza el receptor CMKLR1 y suprime la inflamación a concentraciones picomolares. Así pues, dependiendo de la clase de proteasa que procesa la pro-quemerina o la quemerina, los péptidos resultantes que se unen a CMKLR1 podrían tener un efecto proinflamatorio o antiinflamatorio y competir por la unión al receptor. De esta manera, mientras que las serina-proteasas liberadas por los neutrófilos generan péptidos proinflamatorios³⁰, los macrófagos activados liberan cisteína-proteasas que generan péptidos antiinflamatorios²⁸. Dado que los neutrófilos son las primeras células del sistema inmune en alcanzar el área de inflamación, es posible que la producción de péptidos proinflamatorios preceda a la generación de péptidos con actividad antiinflamatoria, facilitando así el control de la intensidad de la respuesta inflamatoria.

Tejido adiposo

En 2007 se descubrió por primera vez que el tejido adiposo blanco expresa altos niveles de quemera y de su receptor

CMKLR1 en ratones y en adipocitos humanos, identificando la quemera como una nueva adipocina con potenciales funciones autocíncias y paracíncias^{21,22}. Además de este alto nivel de expresión, el tejido adiposo blanco probablemente también posee capacidad para bioactivar la quemera. En este sentido, una potente área de investigación está centrada en la identificación de las diferentes formas de quemera que origina el tejido adiposo y las alteraciones que comporta la obesidad.

La expresión y la secreción de quemera aumentan de forma importante en la adipogénesis²². La pérdida de la expresión de la quemera o de CMKLR1 en pre-adipocitos afecta gravemente al proceso de diferenciación a adipocitos maduros y modifica la expresión de genes cardinales en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, como GLUT4, DGAT2, leptina y adiponectina^{21,22}. Así pues, la quemera parece desempeñar una función fundamental en la adipogénesis y en la homeostasis metabólica de los adipocitos. Dado que el incremento en el número de adipocitos es primordial para el aumento de la masa adiposa, estos resultados indican que la quemera y el CMKLR1 pueden jugar un papel crucial en la formación del tejido adiposo, que ocurre tanto durante el desarrollo normal como en estados patológicos como la obesidad.

Aparte de esta función autocíncia en adipocitos, la señalización quemera/CMKLR1 puede tener también funciones paracíncias dentro del tejido adiposo. La quemera funciona como un quimiotáctico para varios tipos de células inmunes y puede así contribuir a la inflamación del tejido adiposo en la obesidad¹⁷⁻²⁰. Además, el tejido adiposo está ampliamente vascularizado y la inhibición de la angiogénesis

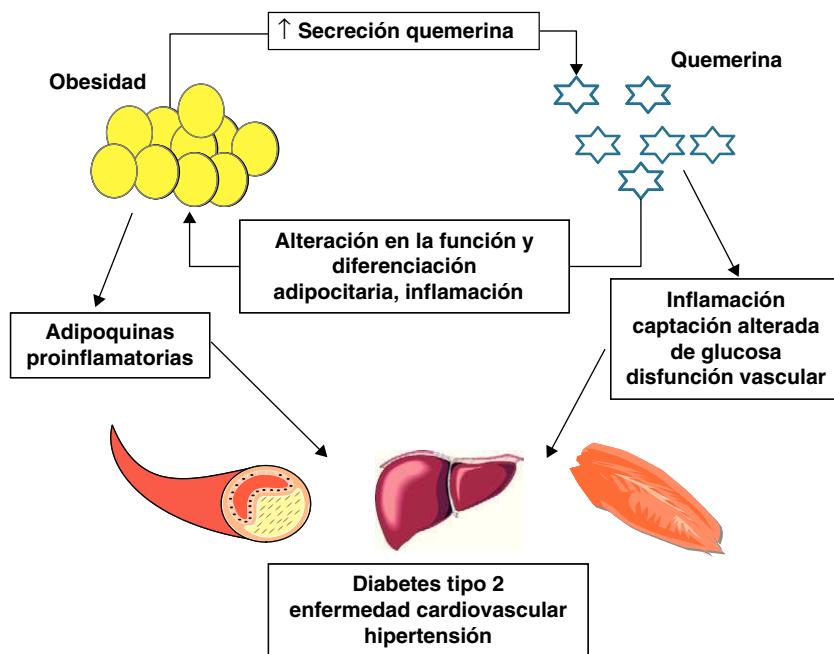


Figura 3 Obesidad, inflamación y quemerina. La secreción de quemerina por el tejido adiposo blanco está aumentada en la obesidad. La quemerina procedente del tejido adiposo blanco promueve la diferenciación de los adipocitos, altera la función adipocitaria y puede desempeñar un papel en la angiogénesis. La quemerina es también una adiponectina proinflamatoria que incrementa la secreción de otras adiponectinas proinflamatorias y prodiabéticas, con el consiguiente deterioro de la función metabólica del tejido adiposo y efectos sistémicos negativos, como la alteración de la sensibilidad a la insulina con la consiguiente repercusión sobre el metabolismo glucídico y lipídico, así como una disfunción vascular en otros tejidos. Este doble papel de la quemerina en la inflamación y el metabolismo sugiere que está involucrada en la respuesta inflamatoria y el metabolismo de la obesidad. Los cambios resultantes en la homeostasis metabólica y la función vascular podrían sentar las bases para el desarrollo de la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión.

ha demostrado evitar el crecimiento del tejido adiposo y el desarrollo de obesidad, de diabetes y de enfermedad cardiovascular³¹⁻³³. El CMKLR1 se expresa en células endoteliales humanas y se regula al alza por citoquinas proinflamatorias como TNF-alfa, IL-6 y IL1-beta²⁵. Varios estudios han demostrado que la quemerina activa vías angiogénicas elementales e induce la angiogénesis in vitro²⁵⁻³⁴. Así pues, las elevadas expresión y secreción de quemerina durante la adipogénesis podrían facilitar el crecimiento del tejido adiposo al inducir la angiogénesis y amplificar la vascularización del tejido adiposo.

Asociación entre quemerina, obesidad y síndrome metabólico (fig. 3)

En los últimos años ha quedado patente que la obesidad se asocia con una inflamación crónica del tejido adiposo. Los niveles plasmáticos de los marcadores de inflamación TNF-alfa, IL-6 y PCR están elevados en pacientes obesos y el tejido adiposo parece ser una fuente importante de estas citoquinas^{35,36}. Más aún, la obesidad se relaciona con un aumento significativo de la infiltración por macrófagos del tejido adiposo blanco³⁷⁻³⁹, que secretan otras citoquinas proinflamatorias como TNF-alfa e IL-6. Estas citoquinas pueden actuar de forma paracrina alterando la sensibilidad a la insulina de los adipocitos o de forma endocrina alterando

a la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, como el músculo esquelético o el hígado²¹.

Los datos obtenidos en humanos respaldan la asociación entre quemerina, obesidad y síndrome metabólico. En un estudio realizado por Bozaoglu et al^{21,25,40} en sujetos con tolerancia normal a la glucosa, los niveles circulantes de quemerina se asociaron con componentes del síndrome metabólico como la trigliceridemia, la presión arterial, la resistencia a la insulina y la grasa corporal, resultados corroborados por otros estudios. Incluso se ha señalado una concentración de quemerina plasmática de 240 µg/l como punto de corte para identificar el síndrome metabólico con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 67%⁴¹. Asimismo, se han referido niveles de quemerina todavía más elevados en pacientes con DM2 y obesidad, así como una relación positiva entre los niveles de quemerina y leptina, resistina, proteína C reactiva, TNF-alfa e IL-6^{24,42}.

Sell et al⁴³ demostraron que la quemerina en pacientes con obesidad mórbida, además de correlacionarse con la resistencia a la insulina, se asociaba con la esteatosis y con parámetros de inflamación hepática. La pérdida ponderal y de tejido graso conseguida tras someter estos pacientes a cirugía bariátrica se acompañó de un descenso de los valores de quemerina más prolongado que el de otras adiponectinas, incluida la leptina.

Por otra parte, la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de quemerina viene determinada en un 25% por factores genéticos o hereditarios²⁵. Además, se ha descrito

que el polimorfismo nucleótido simple que muestra una potente asociación con los niveles plasmáticos de quemerina está localizado en el gen *EDIL3*, que tiene un reconocido papel en la angiogénesis. Más aún, estudios *in vitro* han comprobado que el tratamiento con quemerina recombinante induce la formación de estructuras similares a capilares mediante la estimulación de la longitud de los túbulos, aumentando el número de ramificaciones y el número total de microtúbulos²⁵. Así pues, dado que la quemerina está aumentada en estados de obesidad, plantean la hipótesis de que la función de la quemerina puede ser la de promover la formación de vasos sanguíneos entre la masa de tejido adiposo en expansión que se da en la obesidad.

A pesar de la asociación entre los niveles plasmáticos de quemerina y la obesidad, el hecho que la quemerina también se exprese en otros tejidos, principalmente el hígado, hace que sea necesario establecer cuál es la fuente principal de los niveles elevados de quemerina. Un análisis reciente de valores de quemerina plasmáticos en la circulación portal, hepática y sistémica en humanos mostró concentraciones similares en la vena portal y sistémica, sugiriendo que el tejido adiposo visceral no contribuye de forma especial a los niveles de quemerina. Sin embargo, los valores de quemerina son más elevados en muestras de la vena hepática, lo que indica que la quemerina se sintetiza y se secreta en el hígado⁴¹. Dado que son varios los estudios que han establecido una correlación positiva entre los valores plasmáticos de quemerina y la obesidad^{21,22,41-43}, a pesar de que no hay evidencias inequívocas, se puede apuntar que la quemerina se secreta tanto en el hígado como en el tejido adiposo, pero que este último es una fuente de quemerina dinámica y modificable en la obesidad.

Asociación entre quemerina y resistencia a la insulina

La obesidad abdominal es un reconocido factor de riesgo para la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, y por tanto las alteraciones en la secreción de adiponectinas que acontecen en la obesidad juegan un papel importante en el desarrollo de estas alteraciones metabólicas. Aunque está probado que los valores de quemerina están elevados en la obesidad, los mecanismos que regulan la expresión de la quemerina continúan sin estar aclarados.

Los miocitos no expresan quemerina, pero sí su receptor *CMKLR1*⁴⁴. En estudios *in vitro*, la administración de quemerina a células del músculo esquelético provoca una disminución en la captación de glucosa dependiente de la insulina⁴⁴. Además, en estudios *in vitro* e *in vivo* la insulina aumenta la secreción de quemerina en el tejido adiposo de forma dependiente del tiempo y de la dosis⁴⁵. Las IL-1beta y TNF-alfa, citoquinas proinflamatorias asociadas a la resistencia a la insulina, inducen la expresión del ARNm de quemerina y su secreción de forma dependiente de la dosis en adipocitos derivados de 3T3-L1⁴⁶. Estos hallazgos están sustentados por el hecho de que la hiperinsulinemia y los valores elevados de citoquinas proinflamatorias se asocian frecuentemente a la obesidad.

Otros estudios han examinado la relación entre la activación de los PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor*) por las tiazolidinedionas y la expresión de quemerinas. Sin embargo, aunque algunos sugieren que

la activación del PPAR-gamma se asocia a una expresión aumentada de quemerinas²³, otros señalan que la activación del PPAR-gamma en adipocitos maduros reduce su expresión^{47,48}.

En mujeres con síndrome del ovario poliquístico, que frecuentemente se acompaña de resistencia a insulina, se ha objetivado un aumento en la expresión de quemerina y de los valores de la proteína en plasma y tejido adiposo subcutáneo⁴⁵. Además, en este estudio se confirmó el potente efecto positivo de la insulina sobre los valores de quemerina y se demostró que el tratamiento con metformina disminuye de forma significativa las concentraciones de quemerina⁴⁵.

Estos hallazgos apuntan a que el músculo esquelético es una diana tisular para la quemerina y que ésta puede estar implicada en una comunicación negativa entre el tejido adiposo y el músculo esquelético. Sin embargo, el posible papel de la quemerina como puente entre la obesidad y la diabetes requiere ser establecido en estudios futuros, ya que otros tipos celulares secretan esta citoquina y pueden contribuir a este efecto sobre las células del músculo esquelético.

En definitiva, los datos clínicos muestran que los valores de quemerina plasmática se correlacionan con la grasa corporal, con el metabolismo glucídico y lipídico, y con la inflamación, sugiriendo que esta adiponectina juega un papel destacado en la fisiopatología de la obesidad y del síndrome metabólico. A pesar de que los estudios desarrollados aportan mucha información, no han conseguido determinar la función exacta de la quemerina en la obesidad y el síndrome metabólico, o determinar si el exceso de quemerina aumenta la adiposidad e interrumpe la función metabólica, o si los niveles elevados de quemerina son una consecuencia o una respuesta compensadora durante y tras el desarrollo de obesidad y sus comorbilidades. Así pues, la quemerina ha dado respuesta a un número no despreciable de cuestiones, pero ha abierto nuevos interrogantes generadores de más hipótesis.

Conclusiones

La evidencia experimental sustenta la función de la quemerina en aspectos de la fisiología/fisiopatología humana que incluyen la obesidad, la inflamación y la resistencia a la insulina. Los datos en humanos indican que la quemerina está incrementada en la obesidad, y que la principal fuente es el tejido adiposo. Sin embargo, el papel concreto de la quemerina en estos trastornos sigue sin estar aclarado. En este sentido, faltan estudios que evalúen el efecto de la quemerina sobre la infiltración por macrófagos y linfocitos en el tejido adiposo. Dado que existen varias formas de quemerina con distinta actividad biológica, es necesario realizar estudios que valoren la capacidad del tejido adiposo para generar estas diferentes formas bioactivas de quemerina. También es necesario aclarar si los valores elevados de quemerina son simplemente un reflejo o contribuyen al aumento del tejido graso y de las consecuencias indeseables de la obesidad.

Bibliografía

1. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005;330:280-9.

2. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:911–20.
3. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets.* 2004;5:241–50.
4. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409:307–12.
5. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87–91.
6. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. Adipo-Q is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996;271:10697–703.
7. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270:26746–9.
8. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395:763–70.
9. Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo. Induction by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide. *J Clin Invest.* 1996;97:37–46.
10. Saleh J, Summers LK, Cianflone K, Fielding BA, Sniderman AD, Frayn KN. Coordinated release of acylation stimulating protein (ASP) and triacylglycerol clearance by human adipose tissue in vivo in the postprandial period. *J Lipid Res.* 1998;39: 884–91.
11. 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: 402–5.
12. 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. *J Clin Invest.* 2003;112:1821–30.
13. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115:1111–9.
14. Nagpal S, Patel S, Jacob H, DiSepio D, Ghosn C, Malhotra M, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol.* 1997;109:91–5.
15. Wittamer V, Gregoire F, Robberecht P, Vassart G, Communi D, Parmentier M. The C-terminal nonapeptide of mature chemerin activates the chemerin receptor with low nanomolar potency. *J Biol Chem.* 2004;279:9956–62.
16. Meder W, Wendland M, Busmann A, Kutzleb C, Spodsberg N, John H, et al. Characterization of human circulating TIG2 as a ligand for the orphan receptor ChemR23. *FEBS Lett.* 2003;555:495–9.
17. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med.* 2003;198:977–85.
18. Zabel BA, Zuniga L, Ohyama T, Allen SJ, Cichy J, Handel TM, et al. Chemokine-like receptor 1 expression by macrophages in vivo: regulation by TGF-beta and TLR ligands. *Exp Hematol.* 2006;34:1021–32.
19. Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem.* 2005;280:34661–6.
20. Zabel BA, Silverio AM, Butcher EC. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood. *J Immunol.* 2005;174:244–51.
21. Bozoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2007;148: 4687–94.
22. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, et al. Chemerin: a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem.* 2007;282:28175–88.
23. Roh SG, Song SH, Choi KC, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M, et al. Chemerin—A new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;362:1013–8.
24. Lehrke M, Becker A, Greif M, Stark R, Laubender RP, von Ziegler F, et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:339–44.
25. Bozoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D, Konstantopoulos N, et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95: 2476–85.
26. Zabel BA, Nakae S, Zuniga L, Kim JY, Ohyama T, Pan CA, et al. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. *J Exp Med.* 2008;205:2207–20.
27. Barnea G, Strapps W, Herrada G, Berman Y, Kloss JO, Axel R, et al. The genetic design of signaling cascades to record receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105: 64–9.
28. Cash JL, Hart R, Russ A, Dixon JP, Colledge WH, Doran JH, et al. Synthetic cherin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J Exp Med.* 2008;205:767–75.
29. Vermi W, Riboldi E, Wittamer V, Gentili F, Luini W, Marrelli S, et al. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *J Exp Med.* 2005;201:509–15.
30. Wittamer V, Bondu B, Guillabert A, Vassart G, Parmentier M, Communi D. Neutrophil-mediated maturation of chemerin; a link between innate and adaptive immunity. *J Immunol.* 2005;175:487–93.
31. Brakenhielm E, Cao R, Gao B, Angelin B, Cannon B, Parini P, et al. Angiogenesis inhibitor, TNP-470, prevents diet-induced and genetic obesity in mice. *Circ Res.* 2004;94:1579–88.
32. Neels JG, Thines T, Loskutoff DJ. Angiogenesis in an in vivo model of adipose tissue development. *FASEB J.* 2004;18:983–5.
33. Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang CY, Dallabrida SM, Lowell BB, Langer R, et al. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc Natl Acad Sc USA.* 2002;99:10730–5.
34. Kaur J, Adya R, Tan BK, Chen J, Randeva HS. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;391:1762–8.
35. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:E745–751.
36. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg.* 2004;14:589–600.
37. Caspar-Bauguil S, Cousin B, Bour S, Castiella L, Penicaud L, Carpené C. Adipose tissue lymphocytes: types and roles. *J Physiol Biochem.* 2009;65:423–36.
38. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796–808.
39. Anderson EK, Gutierrez DA, Hasty AH. Adipose tissue recruitment of leukocytes. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21:172–7.
40. Bozoglu K, Segal D, Shields KA, Cummings N, Curran JE, Comuzzie AG, et al. Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican-American population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3085–8.

41. Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population—A pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008;152:217–21.
42. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, Wiest R, et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;172:342–8.
43. Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Bedossa P, et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2892–6.
44. Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrigs A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes.* 2009;58:2731–40.
45. Tan BK, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Kaur J, Heutling D, et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes.* 2009;58:1971–7.
46. Parlee SD, Ernst MC, Muruganandan S, Sinal CJ, Goralski KB. Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor- α . *Endocrinology.* 2010;151:2590–602.
47. Vernoche C, Davis KE, Scherer PE, Farmer SR. Mechanisms regulating repression of haptoglobin production by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands in adipocytes. *Endocrinology.* 2010;151:586–94.
48. Vernoche C, Peres SB, Davis KE, McDonald ME, Qiang L, Wang H, et al. C/EBPalpha and the corepressors CtBP1 and CtBP2 regulate repression of select visceral white adipose genes during induction of the brown phenotype in white adipocytes by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *Mol Cell Biol.* 2009;29:4714–28.