



TEJIDO

ADIPOSO BEIGE

**¿La clave para acabar
con la obesidad?**

INÉS ROMERO HERRERA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA



Lugar y fecha de presentación: **Sevilla, Julio 2018**

Departamento: **Fisiología**

Tutora: **M^a Luisa Ojeda Murillo**

Tipología: **Revisión bibliográfica**



INÉS ROMERO HERRERA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA



RESUMEN

Debido a la epidemia de obesidad que domina nuestro mundo, es lógico que surjan nuevas estrategias para tratar de frenarla. El tejido adiposo es un órgano complejo que juega un papel fundamental en la regulación del balance energético a través de sus funciones metabólicas, celulares y endocrinas. Un exceso de ingesta calórica se traduce en la acumulación de la energía sobrante en forma de lípidos en el tejido adiposo blanco (TAB), mientras que el gasto energético mediante la utilización de la grasa, la termogénesis, ocurre en el tejido adiposo pardo (TAP). Recientemente, la emergencia de un tercer tipo de grasa en depósitos específicos de TAB fue descubierta, la grasa beige. Se ha demostrado que el TAB puede sufrir el proceso de pardeamiento en respuesta a estímulos que promueven la expresión de termogenes, como el gen para la UCP-1, proteína desacoplante mitocondrial. En este trabajo, el uso potencial de la grasa beige como terapia para combatir la obesidad será discutido, describiéndose los compuestos y fármacos que podrían estimular el pardeamiento en humanos y roedores.

Palabras clave: obesidad, tejido adiposo, pardeamiento, adipocitos beige, termogénesis, UCP-1

ABSTRACT

According to the obesity epidemic that rules our world, it stands to reason that new therapies targeting this disease are coming to light. Adipose tissue is a complex organ which plays an essential role in regulating energy balance through its metabolic, cellular and endocrine functions. Excessive dietary intake results in accumulation of energy as lipid droplets in the white adipose tissue (WAT), whereas energy expenditure by fat utilization, the so-called thermogenesis, occurs in the brown adipose tissue (BAT). Recently, the emergence of a third type of fat within specific white depots has been discovered, the beige or brite (brown-in-white) fat. It has been probed that WAT can undergo the process of browning in response to certain stimuli that enhance expression of thermogenes, such as the UCP-1 gene for the uncoupling mitochondrial protein. In this work, the potential use of beige fat as a therapeutic approach to the treatment of obesity will be discussed, describing the distinct compounds and drugs that could induce browning in humans and mice.

Key words: obesity, adipose tissue, browning, beige/brite adipocytes, thermogenesis, UCP-1

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

α-MSH	del inglés <i>α-Melanocyte Stimulating Hormone</i> (hormona estimulante de α -melanocitos)
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AMPc	Adenosín Monofosfato Cíclico
AMPK	del inglés <i>5'-Adenosinemonophosphate activated Protein Kinase</i> (proteína quinasa activada por 5'-adenosín monofosfato)
ANP	del inglés <i>Atrial Natriuretic Peptide</i> (péptido natriurético atrial)
ATF2	del inglés <i>Activating Transcription Factor 2</i> (factor de transcripción activador 2)
ATGL	del inglés <i>Adipose Triglyceride Lipase</i> (lipasa adipocítica de triglicéridos)
BMP	del inglés <i>Bone Morphogenetic Protein</i> (proteína morfogenética del hueso)
BNP	del inglés <i>Brain type Natriuretic Peptide</i> (péptido natriurético ventricular o cerebral)
CDC	del inglés <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades)
CREB	del inglés <i>cAMP Response Element Binding protein</i> (elemento de respuesta a AMPc)
ERK1/2	del inglés <i>Extracellular signal Regulated Kinase 1/2</i> (quinasa regulada por señal extracelular 1/2)
FGF21	del inglés <i>Fibroblast Growth Factor 21</i> (factor de crecimiento de fibroblastos 21)
GMPc	Guanosín Monofosfato cíclico
H-E	tinción con Hematoxilina-Eosina
HSL	del inglés <i>Hormone Sensitive Lipase</i> (lipasa sensible a hormonas)
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Masa Corporal
MAPK	del inglés <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i> (proteína quinasa activada por mitógeno)
MC4R	del inglés <i>Melanocortin 4 Receptor</i> (receptor de melanocortina 4)
MCP-1	del inglés <i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i> (proteína quimiotáctica de monocitos 1)
MEB	Microscopio Electrónico de Barrido

MOP-R	del inglés <i>μ Opioid Receptor</i> (receptor opiode μ)
NCBI	del inglés <i>National Center for Biotechnology Information</i> (Centro Nacional para la Información Biotecnológica)
NHLBI	del inglés <i>National Heart, Lung and Blood Institute</i> (Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre)
NLM	del inglés <i>National Library of Medicine</i> (Biblioteca Médica Nacional de los Estados Unidos)
NP	del inglés <i>Natriuretic Peptide</i> (péptido natriurético)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	del inglés <i>Positron Emission Tomography</i> (tomografía por emisión de positrones)
PGC-1α	coactivador 1 α del PPAR γ
PKA	del inglés <i>Protein Kinase A</i> (proteína quinasa A)
PKG	del inglés <i>Protein Kinase G</i> (proteína quinasa G)
POMC	proopiomelanocortina
PPARα	del inglés <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha</i> (receptor alpha activado por proliferante peroxisómico)
PPARγ	del inglés <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma</i> (receptor gamma activado por proliferante peroxisómico)
RALDH1	del inglés <i>Retinaldehyde Dehydrogenase 1</i> (retinaldehído deshidrogenasa 1)
SIRT-1	sirtuína 1 deacetilasa dependiente de NAD
TA	Tejido Adiposo
TAB	Tejido Adiposo Blanco
TABE	Tejido Adiposo Beige
TAP	Tejido Adiposo Pardo
TNF-α	del inglés <i>Tumor Necrosis Factor</i> (factor de necrosis tumoral)
TRPM8	del inglés <i>Transient Receptor Potential Melastatin 8</i> (receptor de potencial transitorio melastatina 8)
TRPV1	del inglés <i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i> (receptor de potencial transitorio vaniloide 1)
TZD	tiazolidindiona
UCP-1	del inglés <i>Uncoupling Protein 1</i> (proteína desacoplante 1)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
1.1 OBESIDAD	2
1.1.1 Definición y generalidades	2
1.1.2 Clasificación	3
1.1.3 Mecanismo molecular	4
1.1.4 Epidemiología	5
1.1.5 Tratamiento	7
1.2 TEJIDO ADIPOSO (TA)	9
1.2.1 Tejido adiposo blanco (TAB)	12
1.2.2 Tejido adiposo pardo (TAP)	13
1.3 TEJIDO ADIPOSO BEIGE (TABE).....	17
1.3.1 Características	17
1.3.2 Pardeamiento (<i>browning</i>)	19
2. OBJETIVO DE LA REVISIÓN	21
3. METODOLOGÍA	22
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
4.1 EXPOSICIÓN CRÓNICA AL FRÍO Y ESTIMULACIÓN β -ADRENÉRGICA	23
4.2 TIAZOLIDINDIONAS (TZDs) Y PPAR γ	24
4.3 EL EJERCICIO Y LA IRISINA.....	25
4.4 CAPSAICINA Y CAPSAICINOIDES	25
4.5 FACTORES ENDOCRINOS Y METABOLITOS	26
4.5.1 Factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21)	26
4.5.2 Péptidos natriuréticos (NPs).....	27
4.5.3 Proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs)	27
4.5.4 Retinaldehído deshidrogenasa 1 (RALDH1)	27
4.6 OTROS.....	28
4.7 DIRECCIONES FUTURAS	29
5. CONCLUSIONES	31
6. BIBLIOGRAFÍA	32

1. INTRODUCCIÓN

1.1 OBESIDAD

1.1.1 Definición y generalidades

Obesidad y sobrepeso se definen como una acumulación de grasa anormal o excesiva que supone un riesgo para la salud. Tanto el sobrepeso como la obesidad son factores de riesgo en numerosas enfermedades crónicas, como la diabetes, el cáncer o las enfermedades cardiovasculares. El Índice de Masa Corporal (IMC) mide el grado de obesidad de una manera sencilla. Resulta de dividir el peso de la persona entre el cuadrado de su talla. Una persona con un IMC superior a 25 tiene sobrepeso y a partir de 30 se considera obesa (OMS, 2017).

$$IMC = \frac{PESO (kg)}{(TALLA (m))^2}$$

IMC	CLASIFICACIÓN
<18.5	Bajo peso
18.5 - 24.9	Normal
25.0 - 29.9	Sobrepeso
30.0 - 34.9	Obesidad clase I
35.0 - 39.9	Obesidad clase II
≥40	Obesidad clase III

Tabla 1. Clasificación del estado de salud según el IMC (NHLBI, 1998)

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial, consecuencia de un desbalance positivo de energía, es decir, que la persona consume más calorías de las que gasta, y esta energía sobrante se deposita en forma de grasa en los tejidos del organismo (Speakman, 2004). Es un problema de salud pública, considerada actualmente una pandemia, tanto en etapa infantil como en la madurez, a la que se ha denominado *globesidad* (OMS, 2008). Resulta pues de una combinación de factores y causas, que incluyen el comportamiento, la genética, psicológicos, metabólicos, moleculares, celulares o factores como el ambiente. Por comportamiento nos referimos a patrones dietéticos, actividad física, inactividad o uso de medicación entre otros (CDC, 2017).

Ciertamente, la obesidad se ha convertido en una epidemia en poblaciones donde la inactividad física y el consumo de alimentos calóricos están aumentados. Sin embargo, no todas las personas que conviven en este tipo de ambientes son obesas, ni tampoco todos los obesos tienen la misma distribución de grasas en su cuerpo o sufren las mismas enfermedades. Los cambios genéticos dentro de una población ocurren de una manera demasiado lenta como para ser los únicos responsables de la actual epidemia de obesidad. No obstante, la variación que existe en cómo las personas responden a un mismo ambiente sugiere que los genes juegan un papel en el desarrollo de la obesidad (CDC, 2017).

Estudios han identificado variantes en ciertos genes que podrían contribuir a la obesidad aumentando el hambre y por tanto la ingesta de comida. Hablamos de obesidad monogénica cuando dentro de una familia la obesidad se hereda entre las distintas generaciones debido a la variación de un único gen. No obstante, la mayoría de los casos de obesidad resultan de interacciones complejas entre múltiples genes y factores ambientales que no se terminan de comprender. A esto se le conoce como obesidad multifactorial (Choquet y Meyre, 2011).

1.1.2 Clasificación

Existen diversas maneras de clasificar la obesidad. Las principales clasificaciones que se utilizan son (Morales, 2010):

- Según la distribución del tejido adiposo: aquí hablamos de obesidad ginecoide, obesidad androide y obesidad visceral. La obesidad ginecoide, tipo pera, se da principalmente en mujeres. La acumulación de grasa se presenta en cadera, glúteos y muslos. Genera problemas de tipo venosos, articulares o biliares. La obesidad tipo androide, en forma de manzana, ocurre comúnmente en hombres. El tejido adiposo se acumula en cara, región cervical, tronco y sobre todo a nivel abdominal. Conlleva el riesgo de presentar enfermedades crónicas degenerativas. Por último, la obesidad tipo visceral, donde se acumula la grasa alrededor de las vísceras. Se podrían presentar los tres tipos, tanto en hombres como en mujeres.
- Origen exógeno o endógeno: la primera se origina por la ingesta excesiva de calorías y la segunda por cambios hormonales y metabólicos.

- A nivel celular: se clasifica en hiperplásica e hipertrófica. En la primera se da un aumento del número de adipocitos. Aparece durante el crecimiento, posible causa de obesidad infantil y adolescente. La hipertrófica se origina por el aumento del volumen de los adipocitos, responsable de la obesidad del adulto.
- Por su etiología: origen endocrino, origen hipotalámico, origen genético, por medicamentos, etc.
- Según IMC: descrito anteriormente (tabla 1), también llamado índice de Quetelet.

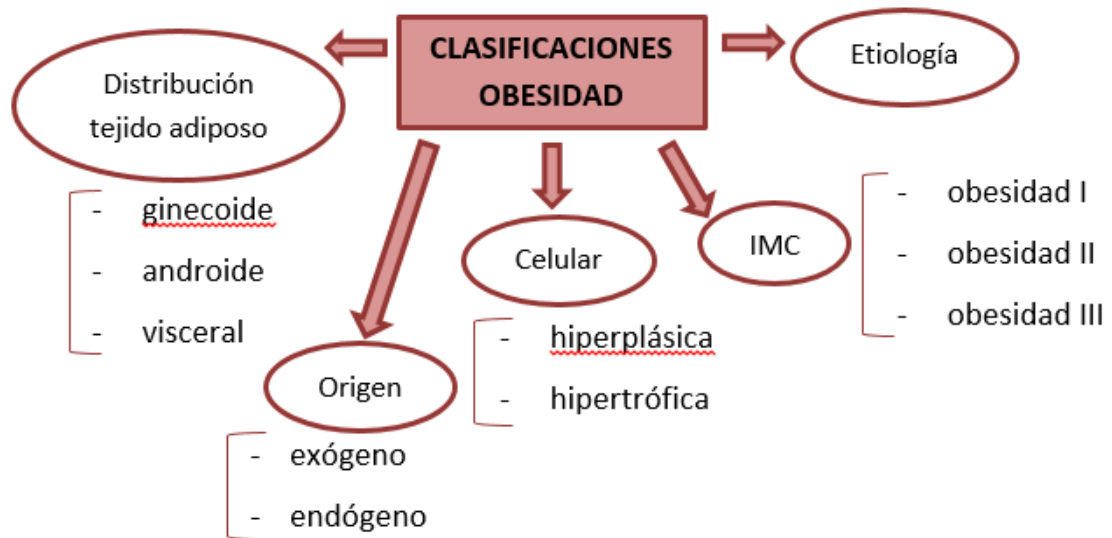


Figura 1. Resumen de las más comunes clasificaciones de obesidad (Romero, 2018)

1.1.3 Mecanismo molecular

La obesidad es una enfermedad del tejido adiposo. Cuando los adipocitos tienen su tamaño aumentado son resistentes a los efectos antilipolíticos de la insulina. Esto provoca un aumento sostenido de los ácidos grasos en la sangre, lo cual incrementa a su vez la producción intracelular de compuestos derivados de éstos que producen resistencia a la insulina. Los adipocitos hipertróficos disminuyen la producción de adiponectina y favorecen la producción de citocinas. La primera es una adipocina con efectos positivos en la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa. Por su parte las citocinas causan resistencia a la insulina, inflamación, aumentan la coagulación y favorecen la infiltración de los macrófagos (Bays et al., 2008). Se cree que el aumento del tamaño de los adipocitos reduce la llegada de sangre al tejido adiposo, lo cual significa un menor aporte de oxígeno, necrosis, infiltración y activación

de macrófagos e incremento en la secreción de citocinas pro-inflamatorias. Esto sugiere que las alteraciones en la obesidad estarían mediadas por la hipoxia (Foti y Brunetti, 2017).

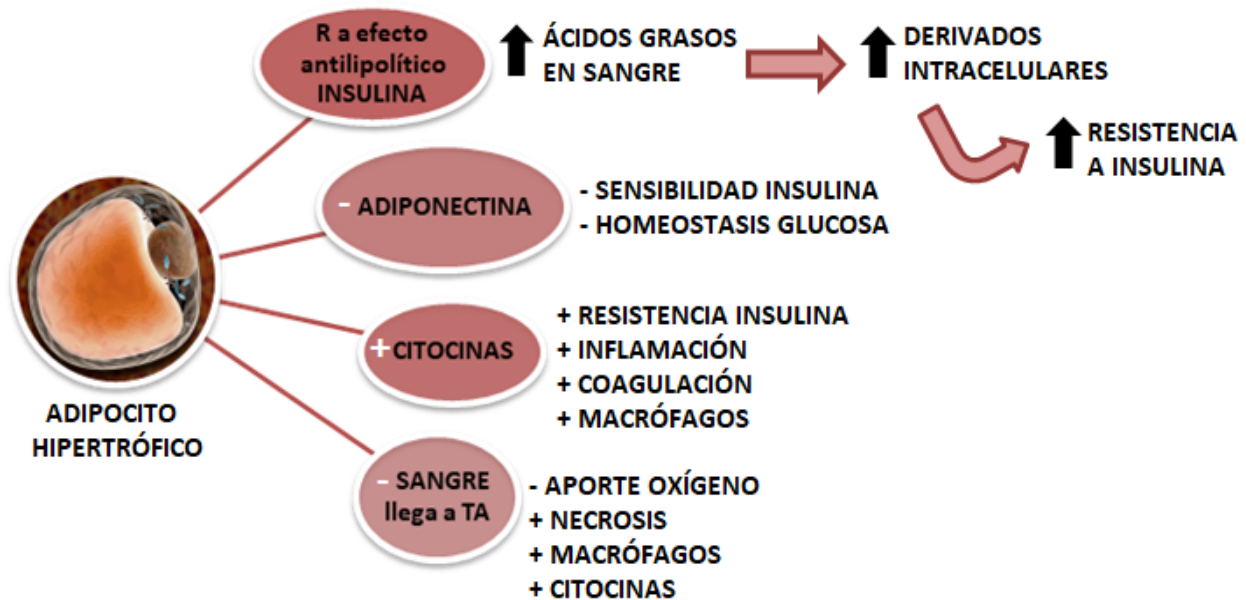


Figura 2. Alteraciones debidas al aumento de tamaño de los adipocitos (Romero, 2018)

1.1.4 Epidemiología

La prevalencia de obesidad globalmente se ha visto doblada entre los años 1980 y 2008. En 1980, el 8% de las mujeres y el 5% de los hombres eran obesos; en 2008, las cifras aumentaron a un 14% de mujeres y un 10% de hombres obesos. La situación ha ido empeorando, y en 2016 se estimaron unas 650 millones de personas obesas en el mundo (OMS, 2017).

En zonas desarrolladas de Europa, Estados Unidos o Australasia, la prevalencia es alta y está creciendo de manera preocupante, pero en algunos países en vías de desarrollo la situación es aún más extrema. Por ejemplo, en el año 1998, más del 70% de la población adulta en Samoa era obesa (OMS, 2000).

En las figuras 3 y 4 podemos observar la distribución por países, y comprobamos que la prevalencia de obesidad más alta se encuentra en América y la más baja en la zona del sureste asiático. También cabe destacar como existe un mayor porcentaje de mujeres obesas que de hombres.

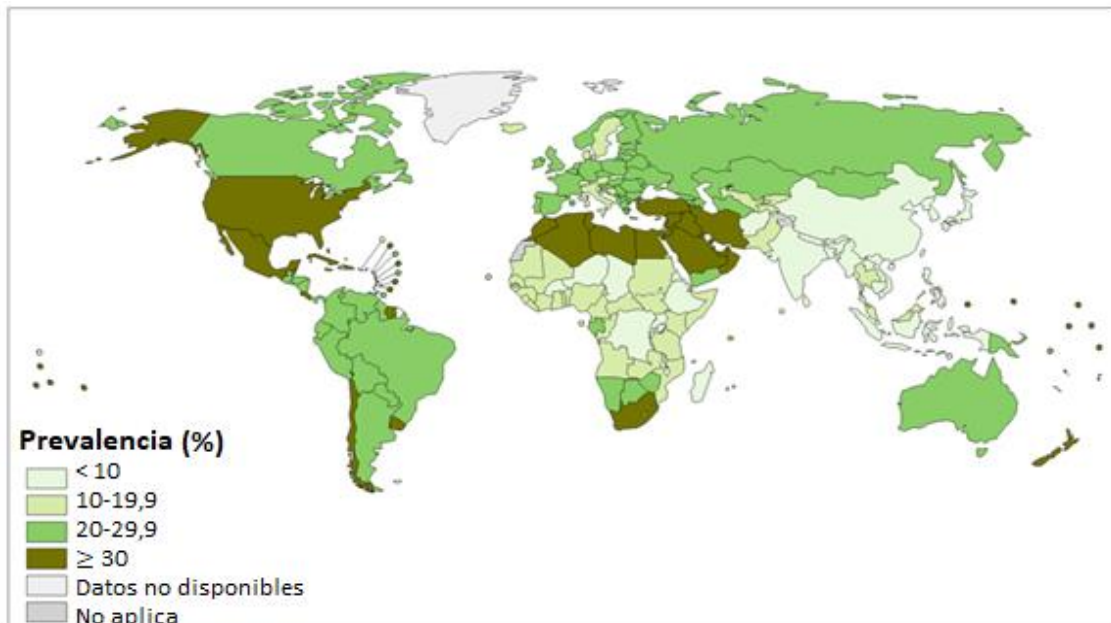


Figura 3. Prevalencia de obesidad en porcentaje de mujeres adultas en 2016
(OMS, 2017)

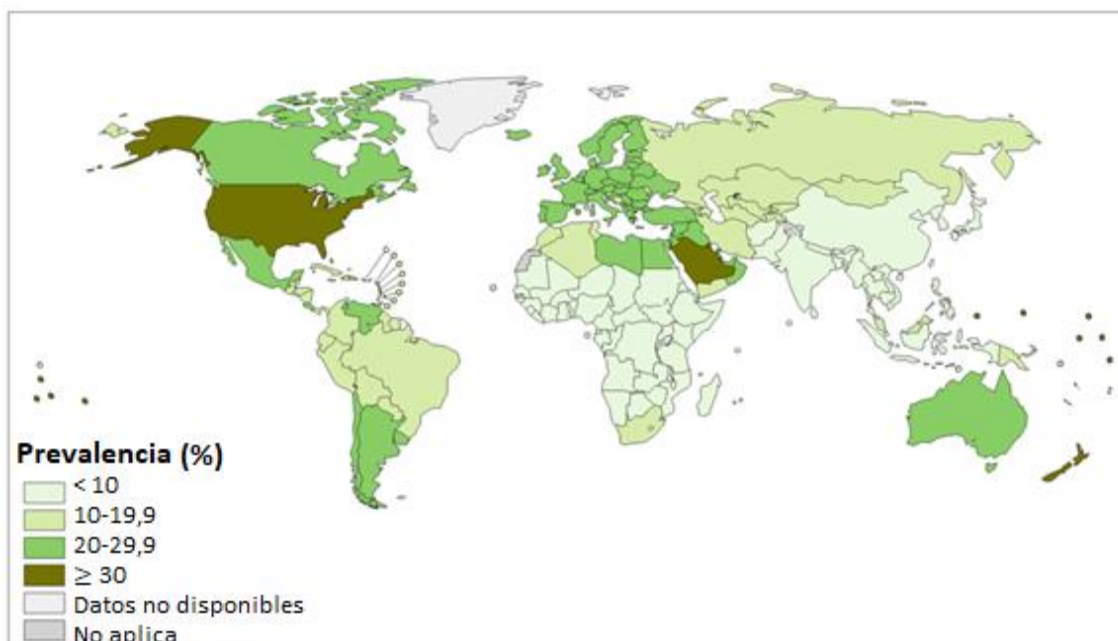


Figura 4. Prevalencia de obesidad en porcentaje de hombres adultos en 2016
(OMS, 2017)

En cuanto a los niños y adolescentes la situación ha empeorado de manera alarmante. Si en 1975 había menos de un 1% de niños y adolescentes de 5 a 19 años con obesidad, en 2016 el porcentaje era de un 6% de niñas y un 8% de niños, lo que se traduce en 124 millones de niños y adolescentes obesos (OMS, 2017).

1.1.5 Tratamiento

El tratamiento de la obesidad está orientado en general a conseguir un balance calórico negativo y reducir el exceso de grasa corporal. De igual manera, el seguimiento de una alimentación hipocalórica y la educación nutricional para aumentar el consumo de frutas, verduras, legumbres, granos integrales y frutos secos junto al aumento de la actividad física, son hábitos saludables que conforman el tratamiento convencional de la obesidad (Morales, 2010).

La cirugía bariátrica ha resultado ser el tratamiento más efectivo contra la obesidad, la cual ha producido pérdidas de peso de hasta un 25% dos años después de cada operación. Sin embargo existen muchas limitaciones, principalmente las complicaciones peri y post operatorias, su elevado coste y su reducido acceso (Billes et al., 2014).

El tratamiento farmacológico ofrece una alternativa menos invasiva a la cirugía. Entre los fármacos contra la obesidad se encuentran las anfetaminas o sus derivados, que inhiben directamente los centros del hambre en el cerebro. Por ejemplo, *sibutramina*, un agente simpatomimético que reduce la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético. Su peligro yace en la sobreexcitación que provoca en el sistema nervioso central, elevando además la presión sanguínea (Guyton y Hall, 2006). Es por esto que la AEMPS lo revocó en 2014 y ya no se comercializa en España (AEMPS, 2014). Otro fármaco anti obesidad es el *orlistat*, un inhibidor de la lipasa pancreática que reduce la absorción intestinal de grasas y hace que se pierdan en las heces. Consta de desagradables efectos secundarios gastrointestinales, de entre los que destaca la esteatorrea, provocando además que se pierdan vitaminas liposolubles (Guyton y Hall, 2006).

El último medicamento aprobado para su comercialización en Europa contra la obesidad se denomina *Mysimba*, que combina los fármacos *naltrexona* y *bupropion* (AEMPS, 2016). La naltrexona es un antagonista de receptores opioides, con alta afinidad por los receptores μ , aprobada para el tratamiento del alcoholismo y la adicción a opioides. Por su parte bupropion es un antidepresivo atípico, indicado en la cesación tabáquica y la depresión. Inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina,

y es un débil antagonista de receptores nicotínicos. Ambos fármacos actúan sobre el sistema hipotalámico de las melanocortinas (Billes et al., 2014).

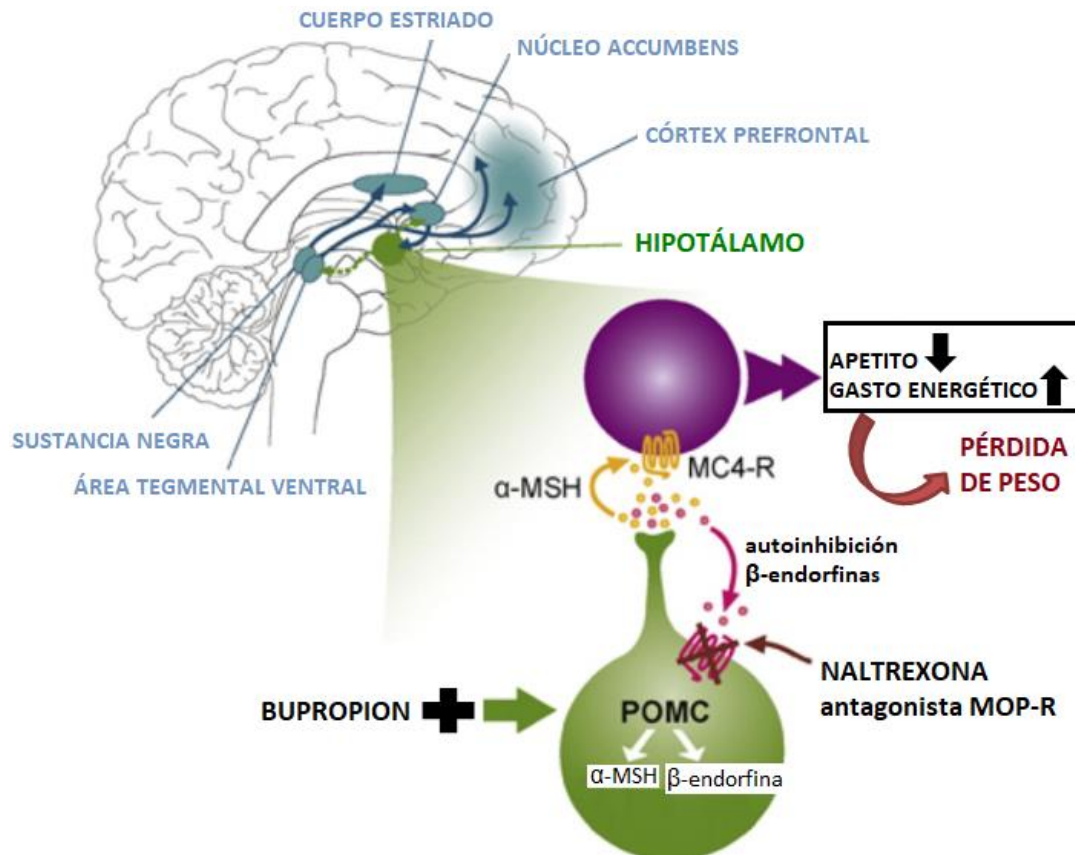


Figura 5. Mecanismo de acción de naltrexona/bupropion (Billes et al., 2014)

Observemos ahora la figura 5. El hipotálamo contiene células que producen proopiomelanocortina (POMC). En dichas células, POMC se escinde en péptidos como la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) y la β -endorfina. α -MSH estimula el receptor de melanocortina 4 (MC4R), que reduce la ingesta y aumenta el gasto energético. La β -endorfina se une al receptor inhibitorio opioide μ (MOP-R) de las células POMC, y reduce así la actividad de estas células. Bupropion estimula la actividad de las células POMC y estas producen más POMC, α -MSH y β -endorfinas. Naltrexona es un antagonista de MOP-R, de manera que impide la inhibición de las células POMC que producirían las β -endorfinas al unirse. Así pues, ambos fármacos combinados provocan una mayor actividad de la POMC, la cual contribuye a la pérdida de peso en humanos (Billes et al., 2014). Se producen también mejoras en los parámetros cardiovasculares y metabólicos asociados a la obesidad (Dias et al., 2018).

No obstante, todos estos fármacos no hacen efecto en todas las personas y al dejar de tomarlos se recupera el peso si no se han tomado otras medidas. Además, no se recomienda su uso prolongado. Por esto, surge la necesidad de descubrir nuevos métodos para combatir esta patología. En este trabajo se ahondará en las nuevas investigaciones que se están llevando a cabo para luchar contra la obesidad, a través de un innovador tejido adiposo del que hablaremos en profundidad.

1.2 TEJIDO ADIPOSO (TA)

El tejido adiposo es de origen mesenquimal, ya que está formado por células conjuntivas, llamadas adipocitos. Los lipoblastos o preadipocitos son los precursores de los adipocitos (figura 6), que producen cantidades importantes de colágeno, pero los adipocitos adultos secretan bajas cantidades y pierden la capacidad de dividirse. Aun así, los adipocitos tienen una vida media muy larga y tienen la capacidad de almacenar lípidos (Gregoire et al., 1998). El TA está poblado de diferentes tipos celulares, como los preadipocitos, adipocitos maduros, células endoteliales, células vasculares o incluso macrófagos (Dias et al., 2018).

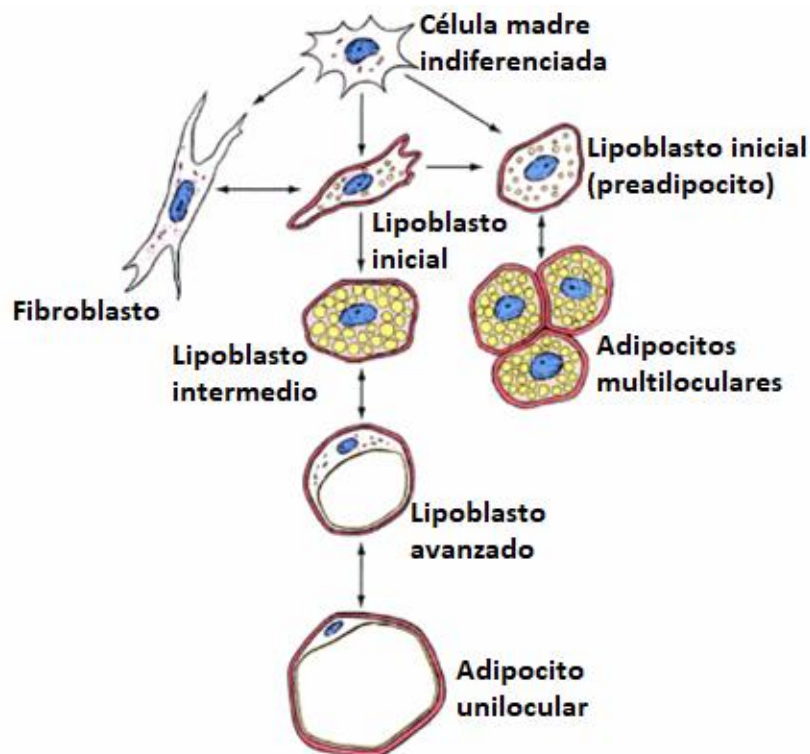


Figura 6. Diagrama del desarrollo de las células del TA (Ross y Pawlina, 2007)

En los humanos el TA se encuentra en localizaciones específicas, las cuales son denominadas *depósitos adiposos*. El mayor de estos es el TA subcutáneo, destacando su localización abdominal. Seguidamente tenemos el TA visceral, que se encuentra internamente alrededor de los órganos (Bjørndal et al., 2011). Los principales depósitos adiposos viscerales son los que se desarrollan en el mesenterio y el epiplón mayor, pero también hay desarrollo de TA a nivel perirrenal, pericárdico y otros órganos dependiendo del grado de obesidad (Reyes, 2012).

En cuanto a sus funciones, el TA por un lado sirve como amortiguador, protegiendo y manteniendo en su lugar los órganos internos y otras estructuras más externas. Destaca también su función almacenadora, pues alberga la mayor parte de las reservas energéticas en el organismo. Cada adipocito se conforma de pequeñas gotas lipídicas donde se acumulan los triacilgliceroles. Estos pueden ser quemados para satisfacer las necesidades de energía y también proveen aislamiento tanto del frío como del calor (Morales, 2010). Si bien antes se tenía al TA por un pasivo depósito de grasas con capacidad de liberación de sustratos energéticos, hoy en día se considera un verdadero órgano endocrino que secreta factores bioactivos heterogéneos, las llamadas adipocinas, las cuales introducíamos en el anterior apartado (Romacho et al., 2014).

El grupo de las adipocinas engloba entre otros las clásicas citocinas y quimiocinas, factores de la coagulación y vasoactivos, reguladores del metabolismo de las lipoproteínas y otras proteínas secretadas específicamente por los adipocitos, como la leptina o la adiponectina. Las adipocinas pueden actuar localmente en el TA, pero también pueden alcanzar órganos distantes a través de la circulación sistémica. Allí pueden ejercer variedad de acciones biológicas como la regulación de la ingesta de alimentos, del peso corporal, de la sensibilidad a insulina, de la inflamación, de la coagulación o incluso de la función vascular (Romacho et al., 2014).

Como antes adelantamos, el TA de una persona obesa se encuentra en un estado de inflamación, y conforme la obesidad progresa van aumentando los macrófagos que se infiltran en el tejido. El crecimiento de los adipocitos en la obesidad da lugar a variaciones en la función paracrina del TA y el perfil de secreción cambia a proinflamatorio. Se comienzan a secretar interleucinas como la IL-6 y factor de

necrosis tumoral (TNF- α), que a su vez estimula a los preadipocitos para que secreten la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1). De igual manera, las células endoteliales también secretan MCP-1 en respuesta a citocinas. Una secreción aumentada de leptina, o disminuida de adiponectina también contribuye a la acumulación de macrófagos al estimular el transporte de estos al TA. Todo este ambiente inflamatorio inhibe la adipogénesis, es decir, la maduración de los preadipocitos a adipocitos, estimulándose la hipertrofia del TA y apareciendo la resistencia a insulina (Wellen y Hotamisligil, 2003). Todo ello se ilustra en la figura 7.

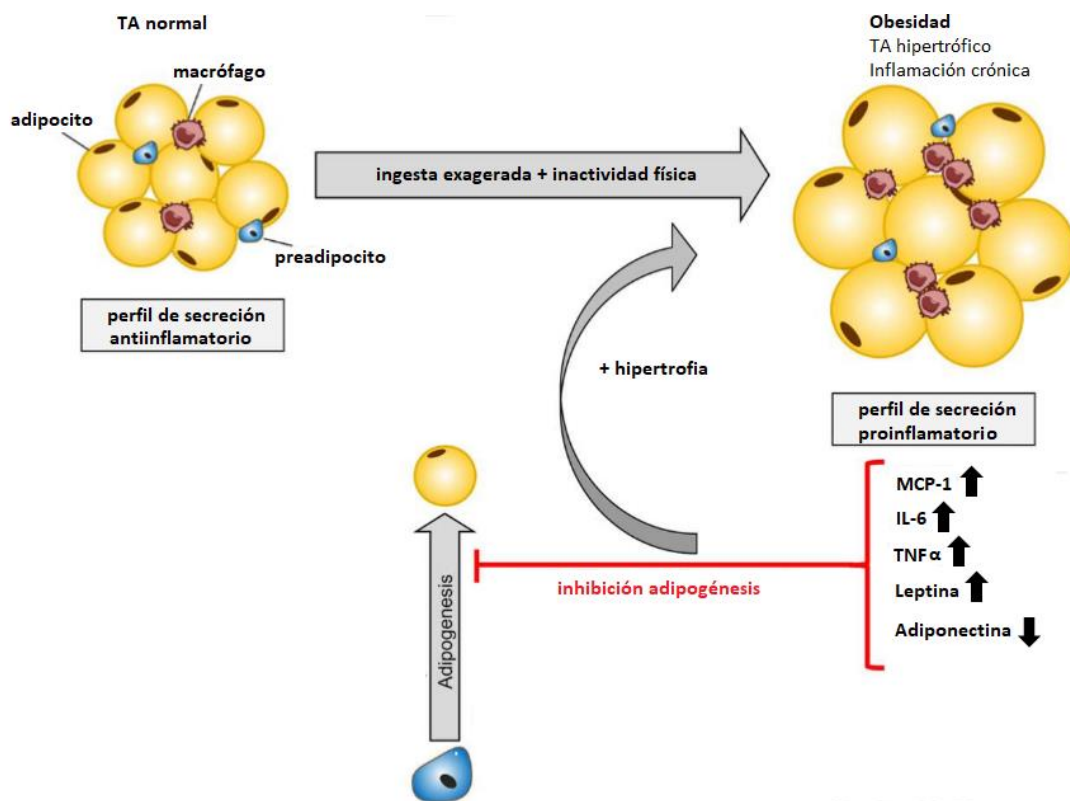


Figura 7. Rol de las adipocinas y citocinas en el desarrollo del TA disfuncional e hipertrofico (Romacho et al., 2014)

Hay dos tipos principales de TA, el tejido adiposo blanco (TAB) o unilocular y el tejido adiposo pardo (TAP) o multilocular. Los términos “unilocular” y “multilocular” describen su aspecto bajo el microscopio, mientras que “blanco” y “pardo” se refieren a su color en fresco. Volviendo a la figura 6, podemos observar como los lipoblastos acumulan pequeñas gotas de lípido en su citoplasma. En el TAB estas gotas confluyen en una única inclusión lipídica grande, que ocupa casi toda la célula madura. En el TAP las gotas lipídicas son individuales y permanecen separadas. El TAB es el predominante

en los seres humanos adultos, mientras que el TAP se encuentra en la etapa fetal y disminuye en la primera década tras el nacimiento (Ross y Pawlina, 2007).

Aunque los adipocitos blancos y pardos tengan distintas rutas de diferenciación a partir de células madre mesenquimales indiferenciadas, comparten un mismo factor de transcripción llamado receptor gamma activado por proliferante peroxisómico (PPAR γ), que desempeña un papel regulador decisivo en la adipogénesis, la maduración de los lipoblastos hasta adipocitos maduros (Koppen y Kalkhoven, 2010).

1.2.1 Tejido adiposo blanco (TAB)

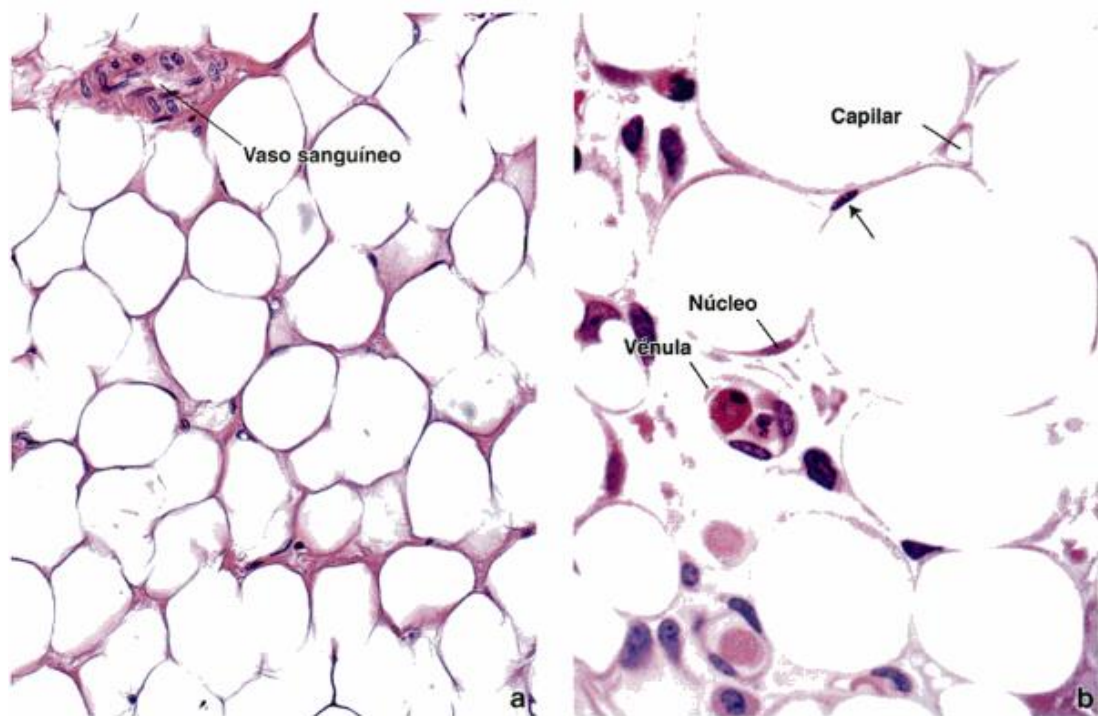


Figura 8. A) Microfotografía de tejido adiposo unilocular en un corte de parafina teñido con H-E. B) Microfotografía aumentada de una muestra de tejido adiposo unilocular fijada en glutaraldehído e incluida en plástico (Ross y Pawlina, 2007)

En la figura 8 tenemos una muestra de TAB con su característico aspecto reticulado o de malla. Vemos como los adipocitos se caracterizan por tener una sola inclusión lipídica muy grande rodeada de un delgado reborde de citoplasma. Los adipocitos uniloculares son células grandes, llegando a tener diámetros de 100 μm o más. El núcleo está aplanado y tiene una posición excéntrica, adoptando una forma en *anillo*

de sello. Observamos también un capilar, una vénula y un vaso sanguíneo, ya que el tejido posee una abundante irrigación (Ross y Pawlina, 2007).

La principal función del TAB es el almacenaje de triglicéridos cuando consumimos energía (lipogénesis), y la liberación de ácidos grasos cuando se necesita dicha energía (lipólisis). Dentro de las señales que regulan la lipogénesis tenemos la insulina (que la estimula) y la leptina (que la inhibe); entre aquellas que modulan la lipólisis destacan las catecolaminas (prolipolíticas) y la insulina (antilipolítica) (Reyes, 2012). En la lipólisis la noradrenalina se une a los receptores β -adrenérgicos de los adipocitos uniloculares, y se libera AMPc. Este segundo mensajero, activa la proteína quinasa A (PKA), que fosforila y activa la lipasa sensible a hormonas (HSL), y esta libera los ácidos grasos de los triglicéridos de las gotas lipídicas (Chen et al., 2016). Estos ácidos grasos libres participan en el metabolismo de la glucosa en el hígado y otros órganos. Aunque el TAB se consideraba un tejido metabólicamente inactivo, hoy sabemos que controla el metabolismo energético. La regulación se consigue mediante señales endocrinas, paracrinas y autocrinas que permiten al adipocito dirigir el metabolismo de otras células grasas o de células localizadas en el cerebro, hígado, músculo o páncreas (Vázquez-Vela et al., 2008). Otras funciones del TAB son el aislamiento térmico, importante en mamíferos acuáticos, y la función amortiguadora, ya que sostiene y protege órganos delicados como por ejemplo el ojo (Pond, 1992).

1.2.2 Tejido adiposo pardo (TAP)

Los adipocitos multiloculares tienen en sus citoplasmas múltiples y pequeñas gotas lipídicas. El color parduzco se lo aportan su gran cantidad de mitocondrias, que contienen enzimas del citocromo de la cadena respiratoria, y que tienen hierro como cofactor. Los núcleos son esféricos y a menudo centrados, aunque las vacuolas lo desplazan a la periferia en ocasiones. Estos adipocitos se encuentran rodeados por fibras de colágeno, capilares y vasos sanguíneos (Lee et al., 2013). Todo ello podemos observarlo en la figura 9.

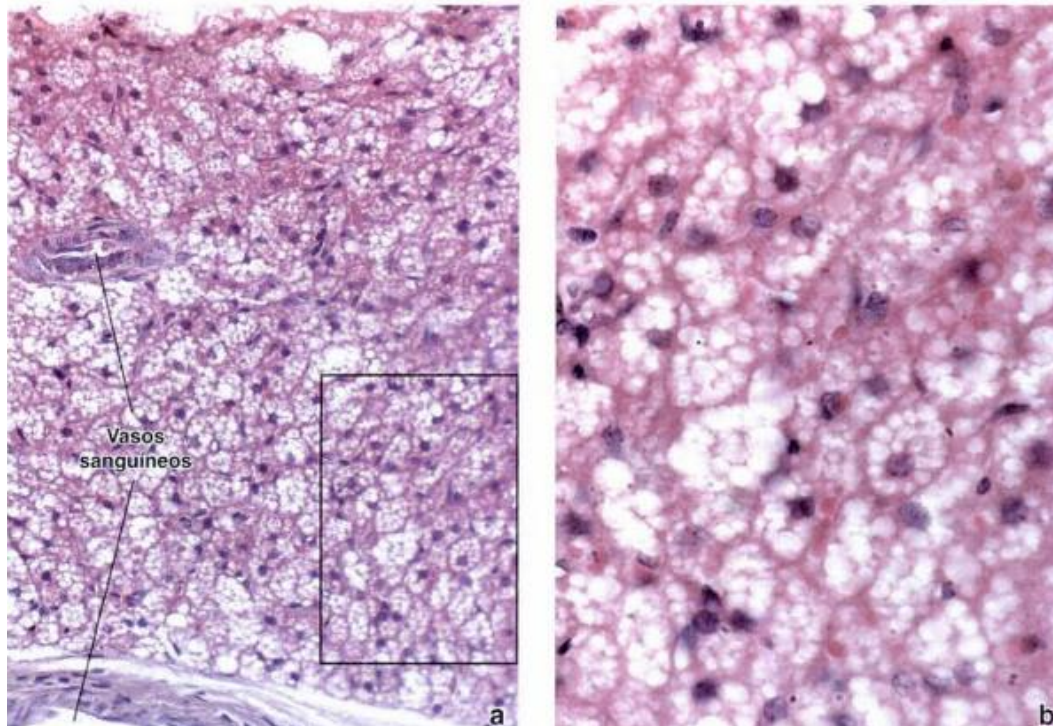


Figura 9. A) Microfotografía de tejido adiposo multilocular de un neonato en un corte de parafina teñido con H-E. B) Aumento de la imagen A (Ross y Pawlina, 2007)

El TAP tiene como principal función la termogénesis, que protege frente a la hipotermia en pequeños mamíferos y neonatos (Wang et al., 2015). Los animales que hibernan también poseen una gran cantidad de este tejido, que al oxidarse produce calor y eleva la temperatura de la sangre que circula a través de esta grasa parda en la primavera, cuando llega el momento de despertar (Kitao y Hashimoto, 2012). Además del frío, una dieta alta en grasas también puede activar el TAP, a lo que se llama termogénesis inducida por la dieta (Pfeifer y Hoffmann, 2015). En los humanos, la cantidad de TAP es máxima en neonatos y va disminuyendo conforme se crece, pero su distribución es aun amplia en la primera década de vida. En la edad adulta va disminuyendo y permanece en ciertas regiones como las glándulas suprarrenales, los riñones, la aorta, el cuello o el mediastino (Sacks y Symonds, 2013).

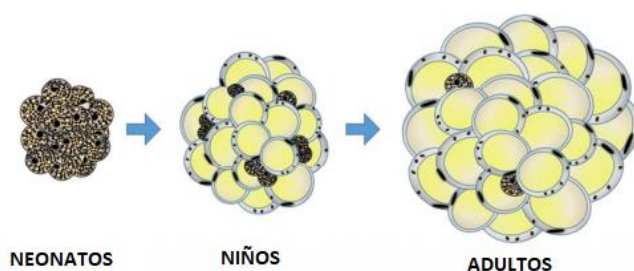


Figura 10. Evolución esquemática de la grasa parda y blanca en las distintas edades (Symonds, 2018)

En el pasado se prestaba poca atención a la función del TAP en adultos, ya que tan solo temblando con el frío podemos combatir la hipotermia, por tanto se pensaba que la producción de calor a través del TAP era solo necesaria en neonatos o niños. Gracias a la tomografía por emisión de positrones (PET) se obtuvo evidencia de que el TAP también es activo en adultos (Thyagarajan y Foster, 2017).

Se identificaron depósitos de TAP en una región que se extendía desde el cuello hasta el tórax (figura 11). Estos eran más frecuentes en mujeres que en hombres, y más importante aún, se determinó que la cantidad de TAP está inversamente relacionada con el IMC, especialmente en personas mayores, sugiriendo un rol del TAP en el metabolismo de los adultos humanos (Cypess et al., 2009).

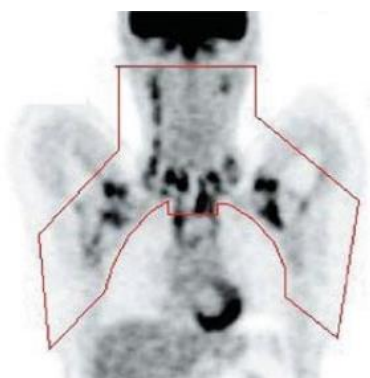


Figura 11. PET que muestra las zonas de actividad del TAP en adultos (Cypess et al., 2009)

La diferenciación y proliferación de los lipoblastos multiloculares está bajo el control directo de la noradrenalina, catecolamina que regula la expresión del gen UCP-1, que codifica para la proteína desacoplante UCP-1, también llamada termogenina (Sammons y Price, 2014). La capacidad termogénica del TAP está regulada principalmente por la UCP-1, proteína mitocondrial propia de los adipocitos multiloculares. Dicha proteína situada en la membrana interna mitocondrial, es un transportador que permite que los protones vuelvan a acceder a la matriz mitocondrial y así interrumpe el gradiente electroquímico de la membrana, que normalmente se utiliza para producir ATP (figura 12). Consecuentemente, aumenta la oxidación mitocondrial de ácidos grasos (β -oxidación) y la energía química se libera produciendo calor. Esta respiración desacoplada de la formación de ATP que genera calor es la llamada termogénesis (Kiefer, 2017).

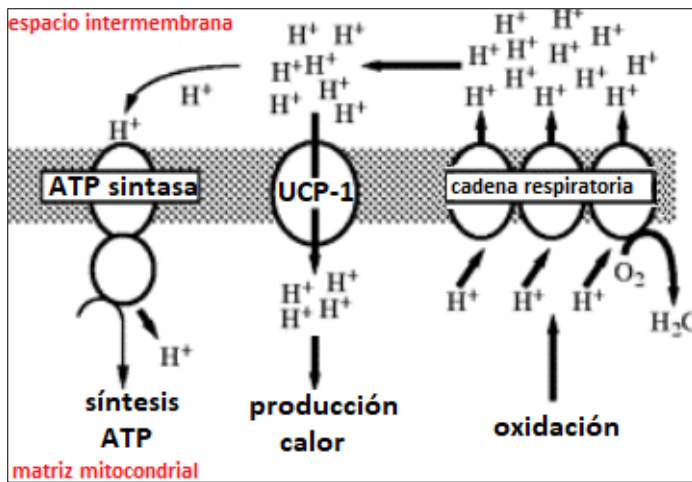


Figura 12. Función de la UCP-1 en la membrana interna mitocondrial (Palou et al., 1998)

Además, el TAP se ha identificado recientemente como un tejido con alta capacidad secretora. Evidencia acumulada sugiere que las moléculas liberadas por el TAP difieren bastante de las que libera el TAB. El TAP libera adipocinas y factores de crecimiento que promueven su crecimiento, vascularización, innervación y flujo sanguíneo, sucesos importantes durante la estimulación termogénica (Kiefer, 2017).

Una exposición aguda al frío, activa el sistema nervioso simpático, aumentando la lipólisis y la termogénesis del TA. La exposición crónica al frío sin embargo, aumenta la innervación simpática y provoca la hipertrofia del TAP, así como inicia el llamado *pardeamiento* (del inglés *browning*) del TAB (Wang et al., 2015), del que hablaremos en el siguiente apartado.

	TAB	TAP
Aspecto al microscopio	unilocular	multilocular
Gotas lipídicas	1 única inclusión grande	muchas, pequeñas y diferenciadas
Núcleo	excéntrico y aplanado	central y redondeado
Tamaño adipocitos	grande	pequeño
Cantidad mitocondrias	baja	muy elevada
Etapas predominante	etapa adulta	etapa fetal
Funciones	lipogénesis/lipólisis endocrina amortiguadora aislamiento térmico	termogénica secretora

Tabla 2. Resumen de las principales diferencias entre el TAB y el TAP (Romero, 2018)

1.3 TEJIDO ADIPOSO BEIGE (TABE)

1.3.1 Características

El TABE está formado por las llamadas células beige. Mientras que los adipocitos pardos se localizan en depósitos concretos y expresan altos niveles de genes termogénicos, los adipocitos beige se desarrollan en el TAB (Harms y Seale, 2013). Como los adipocitos pardos, los beige también tienen función termogénica, pero esta es inducida en ciertas condiciones como la exposición crónica al frío, y además poseen unas características únicas y distintivas (Sponton y Kajimura, 2018).

Esta función termogénica de los adipocitos beige es debida a que, aun inmersos en el TAB, tienen la capacidad de expresar genes que codifican para la UCP-1 y adoptar entonces la apariencia multilocular. Es por ello que se les llama también *brite cells* (*brown-in-white*) (Wu et al., 2012). Así pues, en condiciones basales los adipocitos beige expresan bajos niveles de UCP-1 y bajo estimulación expresan niveles similares a los adipocitos pardos (Kim y Plutzky, 2016).

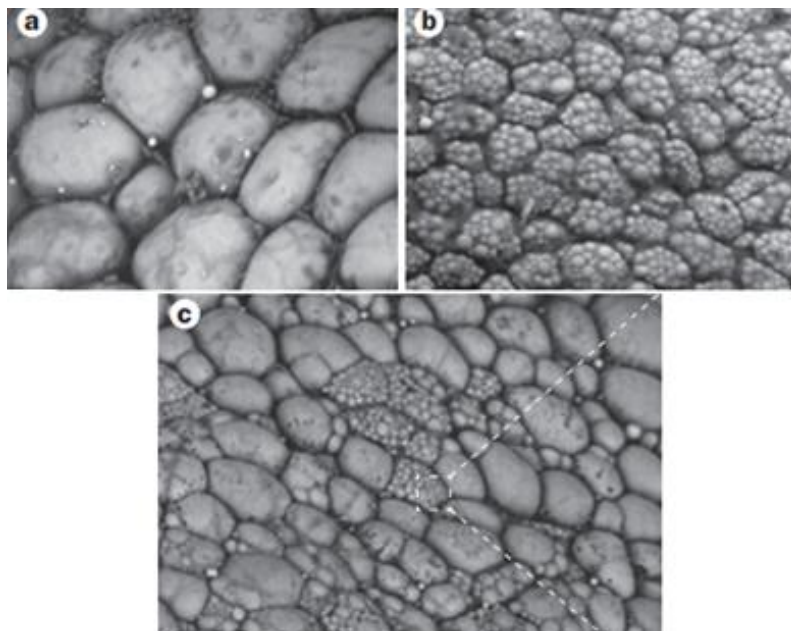


Figura 13. Micrografías de tejido adiposo de ratón realizadas al MEB

A) TAB

B) TAP

C) Adipocitos beige inmersos en TAB

(Bartelt y Heeren, 2014)

En cuanto al proceso de diferenciación (figura 14), estudios recientes han establecido que los linajes celulares de los adipocitos pardos y beige difieren. Los adipocitos del TAP, al contrario de lo que se creía, están más relacionados con las células precursoras del músculo esquelético que con los precursores de los

adipocitos del TAB (Timmons et al., 2007). De hecho, los adipocitos pardos y los miocitos comparten un mismo precursor que expresa el marcador de linaje miogénico Myf5. Por el contrario, se encontró que las células beige procedían de precursores negativos a Myf5, al igual que los adipocitos blancos (Seale et al., 2008). Además, existe evidencia que revela que los adipocitos blancos pueden interconvertirse a adipocitos beige. Para ello sufren una transdiferenciación, convirtiéndose primero en adipocitos pauciloculares, que son positivos a UCP-1, con distribución de gotas lipídicas intermedia entre un adipocito blanco y pardo (Barbatelli et al., 2010). Se ha propuesto incluso que esta interconversión puede darse de manera bidireccional. Resumiendo, los adipocitos beige se pueden generar *de novo* a partir de precursores Myf5- o a través de una transdiferenciación de adipocitos blancos (pardeamiento). Estos dos procesos son independientes y pueden coexistir (Rosenwald et al., 2013).

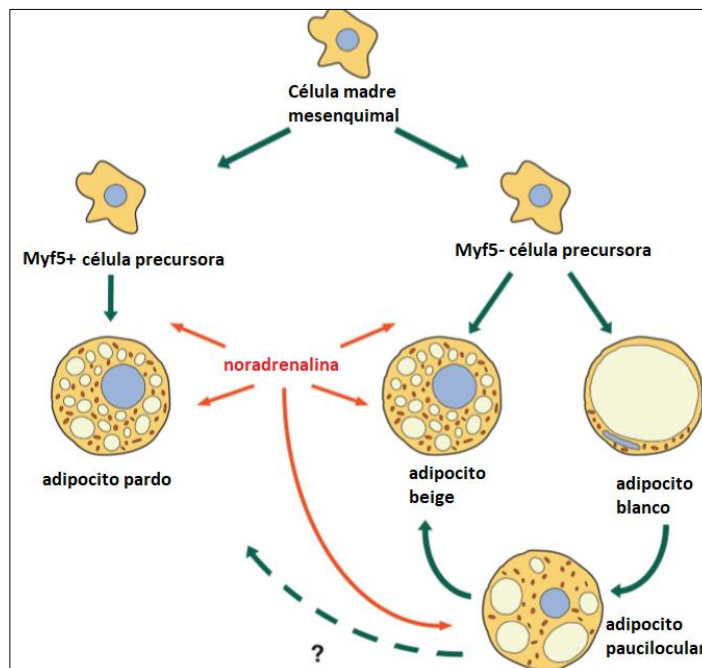


Figura 14. Representación de la diferenciación de los distintos tipos de adipocitos (Giralt y Villarroya, 2013)

Distintas moléculas y factores actúan regulando los procesos, destacando la noradrenalina, que estimula la diferenciación de adipocitos beige, pardos y pauciloculares; y el PPAR γ , indispensable para la diferenciación de todos los tipos de adipocitos (Giralt y Villarroya, 2013).

1.3.2 Pardeamiento (*browning*)

Como ya hemos adelantado, este proceso describe la emergencia de adipocitos beige en el TAB, siendo un fenómeno reversible y que constituye una adaptación ante una situación de mayor demanda termogénica y ejercicio (Bartelt y Heeren, 2014).

En cuanto a la localización de los depósitos de TAB que pueden sufrir pardeamiento, es distinta en humanos y ratones. En humanos principalmente se da en los depósitos supraclavicular, perirrenal, subcutáneo y visceral; en ratones se da en los depósitos subcutáneo, inguinal y visceral (Harms y Seale, 2013; Rockstroh et al., 2015).

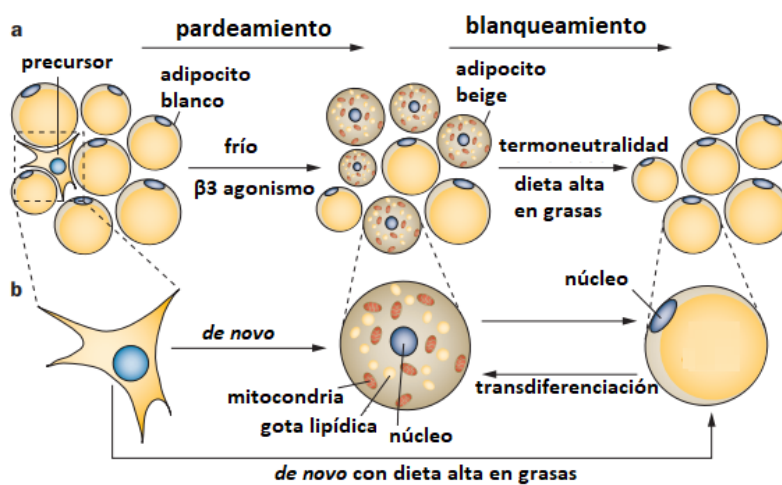


Figura 15. Proceso de pardeamiento y síntesis *de novo* (Bartelt y Heeren, 2014)

En la figura 15 vemos como en el TAB se pueden desarrollar adipocitos beige (pardeamiento) o incrementarse la reserva lipídica en los adipocitos blancos (*blanqueamiento*). Que se dé un proceso u otro va a depender de factores externos, como el frío para el primero o una dieta alta en grasas para el segundo. El pardeamiento también puede ser inducido por tratamiento farmacológico con un agonista del receptor β 3-adrenérgico, mientras que en condiciones de termoneutralidad se reduce la termogénesis y se acumula el exceso de calorías en forma de lípidos. En los depósitos del TAB residen precursores bipotenciales, los cuales pueden diferenciarse a adipocitos beige o blancos *de novo*, dependiendo de la demanda externa. Sin embargo, una vez diferenciados estas células son morfológicamente flexibles y pueden adquirir el fenotipo blanco o beige, cuando son sometidos a estímulos de blanqueamiento o pardeamiento respectivamente (transdiferenciación) (Lee et al., 2012).

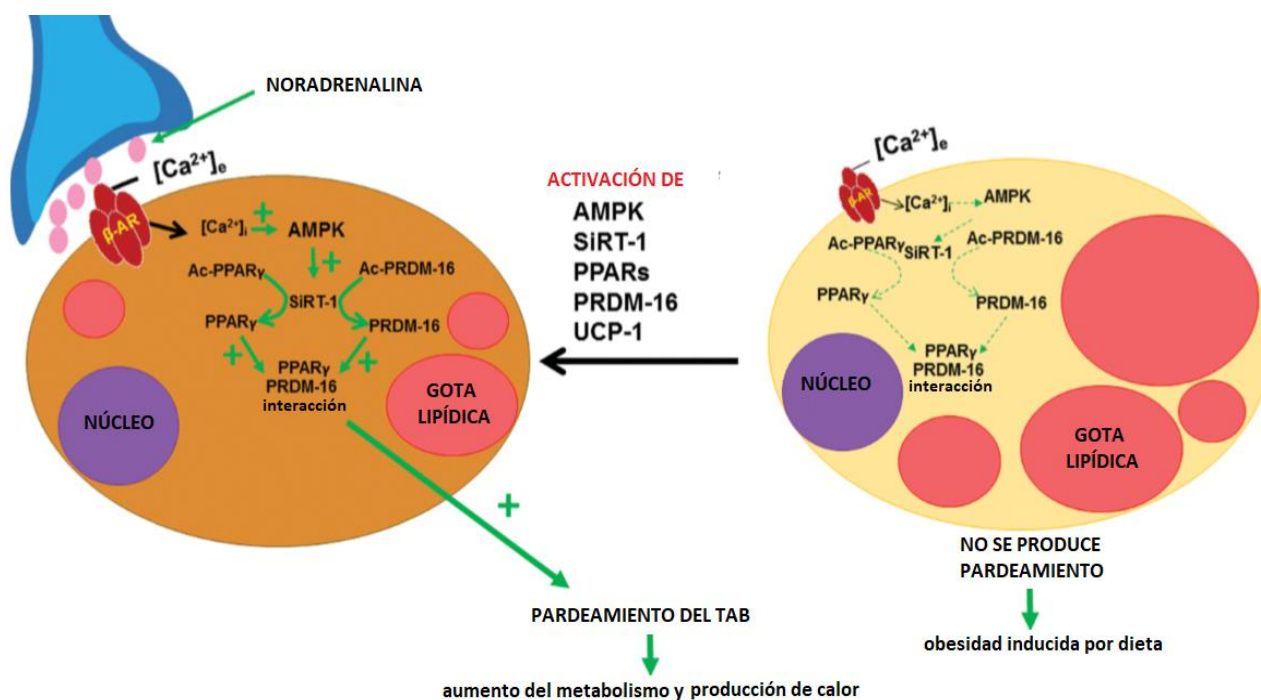


Figura 16. Proceso de pardeamiento a nivel molecular (Thyagarajan y Foster, 2017)

A nivel molecular podríamos explicar el proceso observando la figura 16. A la izquierda vemos como la adrenalina activa los receptores β-adrenérgicos, promoviendo el influjo de calcio hacia el interior. El aumento de la concentración de calcio intracelular activa la proteína quinasa activada por 5'-adenosín monofosfato (AMPK), que fosforila y activa al sensor metabólico sirtuína-1 (SIRT-1). SIRT-1 deacetila PRDM16 y PPARγ, permitiendo que ambos interaccionen y produciéndose el pardeamiento. A la derecha tenemos el caso de una dieta elevada en grasas, donde no se dan los procesos anteriores y se produce la obesidad inducida por dieta (Thyagarajan y Foster, 2017).

La proteína con dedos de cinc PRDM16, es un factor transcripcional que juega un papel primordial en la adipogénesis de adipocitos pardos a partir de precursores Myf5+, pues se une al coactivador 1α del receptor PPARγ (PGC-1α) y al propio PPARγ y activa su función transcripcional. PRDM16 también es capaz de inducir células pardas en el TAB, no estando implicada en la adipogénesis de adipocitos blancos (Seale et al., 2007; Seale et al., 2008).

2. OBJETIVO DE LA REVISIÓN

Debido a la creciente pandemia de obesidad que se está produciendo en nuestro mundo, surge la necesidad de crear nuevas líneas de investigación y nuevas terapias para intentar paliar esta enfermedad crónica tan difícil de tratar debido a su origen multifactorial. Es por ello que nos propusimos realizar una revisión bibliográfica acerca de un innovador tejido descubierto recientemente, en el año 2012, el tejido adiposo beige.

Tras enmarcar la obesidad en su situación actual y describir los distintos tipos de tejido adiposo existentes comparándolos entre sí, abordamos el objetivo principal de este trabajo, que es el siguiente:

- ✓ Esclarecer las posibilidades reales de utilizar el tejido adiposo beige y el pardeamiento como nueva línea de actuación en la lucha contra la obesidad en humanos, exponiendo los distintos agentes con efectos en esta nueva diana terapéutica

3. METODOLOGÍA

Se han consultado diversas fuentes para la realización de este trabajo bibliográfico:

- Libros de texto, en concreto sobre histología, fisiología y obesidad
- Artículos y revisiones científicas
- Páginas web

Para una comprensión general del tema, primero se realizó una búsqueda general de información en *Google* y *Google Scholar*, consultando noticias sobre el descubrimiento del tejido y realizando una lectura de diversos artículos. Después, se consultaron varios libros de texto relacionados con el tema. También se procedió a buscar en el Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI), que es parte de la Biblioteca Médica Nacional de Estados Unidos (NLM). Concretamente, se utilizó la herramienta *Pubmed*, base de datos que permite el acceso a multitud de artículos originales y revisiones. Se introdujeron variadas palabras clave, entre ellas *obesity*, *adipose tissue*, *beige adipose tissue*, *brite cells*, *browning*, etc. Se seleccionaron artículos lo más recientes posible y de revistas de reconocido prestigio, como *Cell*, revista que publicó el primer artículo sobre el TABE en 2012, o *Nature* entre otras.

Finalmente, para obtener datos correctamente actualizados y fiables, accedimos a la página web oficial de la OMS. La página web oficial de la AEMPS también se utilizó, para consultar información acerca de los fármacos anti obesidad y demás relacionados con el trabajo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La cantidad de TAP en adultos es bastante reducida como ya hemos visto, estando además inversamente relacionada con el IMC y la edad. Así pues, en pacientes con obesidad, la cantidad de TAP sería muy baja, y si además son de edad avanzada sería mínima, necesitándose una alternativa. Es por esto que la idea de utilizar el TABE y el pardeamiento como dianas terapéuticas para desarrollar fármacos anti-obesidad ha ganado una gran atención en los últimos años (Bartelt y Heeren, 2014).

Así pues, incrementar la cantidad de TABE podría ser un método válido para aumentar la cantidad de TAP y así promover el consumo energético. En roedores se ha observado que estimulando el pardeamiento del TAB, los ratones resistían a una obesidad inducida por la dieta y mejoraban su metabolismo (Harms y Seale, 2013). Estudios recientes que muestran que el TAP de adultos tiene características de adipocitos beige apoyan la teoría de que el pardeamiento es una alternativa terapéutica muy interesante (Wu et al., 2012).

¿De qué maneras podríamos promover el pardeamiento y la formación del TABE?

4.1 EXPOSICIÓN CRÓNICA AL FRÍO Y ESTIMULACIÓN β -ADRENÉRGICA

Ya hemos comentado previamente dos métodos para estimular el pardeamiento, la exposición crónica al frío y la estimulación de receptores β 3-adrenérgicos. La exposición repetitiva al frío (2 horas al día a 17°C durante 6 semanas) aumentó la actividad del TABE en humanos (Yoneshiro et al., 2013). Sin embargo, el frío causa incomodidades y puede tener muchos efectos adversos, como alteración del perfil lipídico y un desarrollo acelerado de placas ateroscleróticas (Dong et al., 2013). Estos efectos adversos son especialmente problemáticos en individuos con comorbilidades de la obesidad y podrían aumentar el riesgo de padecer eventos cardiovasculares tales como el infarto de miocardio (Bhaskaran et al., 2009).

Por otro lado, ratas, perros y ratones obesos mostraron respuestas anti-obesidad cuando fueron tratados con agonistas de receptores β 3-adrenérgicos (Robidoux et al., 2004). Esta estimulación induce la lipólisis, aumenta la expresión génica de UCP-1 y reduce el diámetro de las gotas lipídicas de los adipocitos (Bordicchia et al., 2014),

pero los agonistas β_3 no han tenido éxito en humanos (Klingenspor et al., 2013), quizás porque el TAB y los adipocitos beige humanos expresan estos receptores en cantidades bajas (Kozak, 2010). Así pues, se intentó la estimulación general de receptores adrenérgicos distintos a los β_3 , pero dicha estimulación no específica demostró tener efectos secundarios, sobre todo cardiovasculares, como arritmias e hipertensión. La administración de *isoproterenol*, agonista β -adrenérgico no específico, en concentraciones suficientes para inducir termogénesis sin efectos secundarios, no resultó en 9 de cada 10 sujetos (Vosselman et al., 2012).

4.2 TIAZOLIDINDIONAS (TZDs) Y PPAR γ

El PPAR γ es selectivamente activado por una clase de agentes antidiabéticos, las TZDs (Spiegelman, 1998). En humanos, las TZDs mejoran la resistencia a insulina, aumentan la utilización periférica de glucosa y mejoran los niveles de lípidos en el suero (Seufert et al., 2004), por ello se utilizan en el tratamiento de la diabetes tipo 2, aunque tienen muchos efectos adversos. Sabiendo que los adipocitos beige mejoran la sensibilidad a insulina, es razonable especular con que las TZDs actúan, al menos en parte, induciendo el desarrollo de TABE (Harms y Seale, 2013).

La activación del PPAR γ por TZDs sintéticas estimula la expresión de genes termogénicos tanto en adipocitos blancos como pardos. Las TZDs inducen la expresión de UCP-1 e incrementan la biogénesis mitocondrial de adipocitos humanos y de roedores. Esto permite que estos adipocitos aumenten su respiración mediada por UCP-1 en respuesta a activadores β -adrenérgicos (Petrovic et al., 2010). En cuanto a su mecanismo, parece que las TZDs actúan estabilizando la proteína PRMD16, aumentando su cantidad en las células grasas, y promoviendo así su interacción con PPAR γ (Ohno et al., 2012) (figura 18). Para que se dé esta interacción SIRT-1 tiene que emplear su actividad deacetilasa primero. Se ha visto que *in vivo*, la activación de SIRT-1 promueve el pardeamiento del TAB y la resistencia a la obesidad (Qiang et al., 2012), sugiriendo que los activadores de SIRT-1 son de utilidad.

Sin embargo, las TZDs están asociadas con la ganancia de peso en humanos y roedores, promoviendo la acumulación lipídica en el TAB subcutáneo preferentemente (Smith et al., 2005). Este efecto puede ser debido a que las TZDs se han relacionado con una

reducción de la activación simpática de adipocitos, que bloquearía la función de la UCP-1 (Bakopoulos y Silva, 2000) (Festuccia et al., 2008). Merecería la pena entonces explorar combinaciones de activadores de UCP-1 y TZDs, como los agonistas β 3-adrenérgicos (Harms y Seale, 2013).

4.3 EL EJERCICIO Y LA IRISINA

Se ha demostrado que el ejercicio físico induce el pardeamiento del TAB en humanos además de aumentar evidentemente el gasto energético. Cuando realizamos ejercicio en el músculo se induce el factor PGC-1 α , que incrementa la expresión de la proteína de membrana FNDC5, la cual es secretada al torrente sanguíneo en forma de hormona, la irisina. Aunque existe controversia al respecto, se ha descrito que la irisina es inducida durante el ejercicio en roedores y humanos, y que es capaz de inducir el pardeamiento del TAB, resultando en mejoras en la obesidad y la homeostasis de la glucosa (Boström et al., 2012).

Al ser una hormona de reciente descubrimiento, existen muchas dudas sobre esta. ¿Cuál es su receptor en los precursores de adipocitos beige, y cuál es su mecanismo de acción? ¿Es la escisión de la FNDC5 un proceso regulado? ¿Cuál es el efecto de la irisina en otros tejidos? (Harms y Seale, 2013). Lo único que se sabe es que esta hormona se une al PPAR α y lo activa (Lee et al., 2014) (figura 18).

4.4 CAPSAICINA Y CAPSAICINOIDES

La capsaicina, ingrediente mayoritario en las guindillas, y los capsaicinoides, análogos de capsaicina no picantes, han mostrado tener efectos anti-obesidad en roedores asociados con la activación simpática. Se han descrito acciones tales como activación de la termogénesis del TAP e incremento del gasto energético en roedores y humanos (Yoneshiro et al., 2012); inhibición de la adipogénesis (Zhang et al., 2007) y estimulación del catabolismo lipídico en adipocitos blancos (Lee et al., 2011); y también inducción del pardeamiento del TAB en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y suplementadas con capsaicina (Joo et al., 2010).

La bioactividad de la capsaicina se basa en que aumenta la secreción de catecolaminas de la médula adrenal, tras activar el sistema nervioso simpático (Watanabe et al.,

1987). Esto lo hace al unirse y activar receptores de potencial transitorio (TRP) en el tracto gastrointestinal (Ono et al., 2011) y en el TA visceral. Concretamente, el TRPV1 (receptor de potencial transitorio vaniloide 1) parece ser crítico para la prevención de la obesidad inducida por la dieta tomando capsaicina (Zhang et al., 2007).

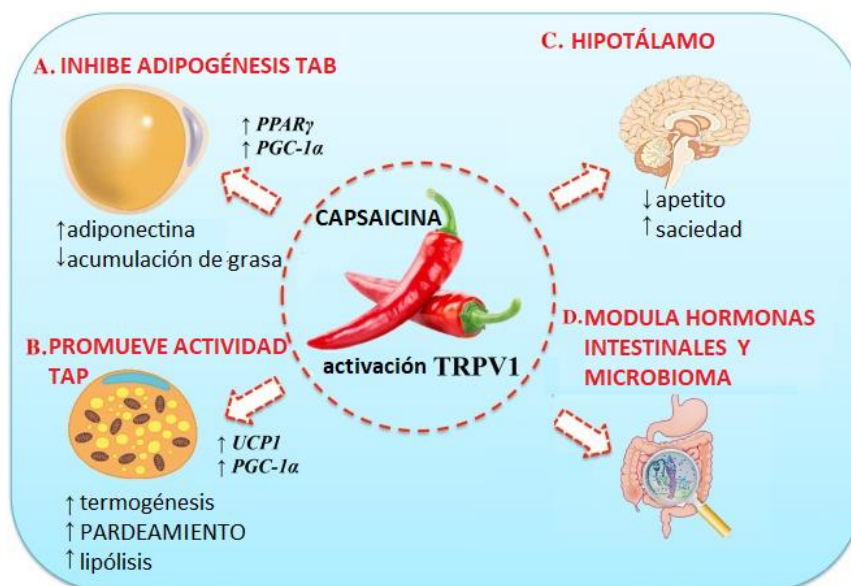


Figura 17. Resumen de los efectos anti-obesidad de la capsaicina (Zheng et al., 2017)

El uso de capsaicina y análogos es bastante prometedor para la prevención y tratamiento de la obesidad, pero concretamente sus efectos con respecto al pardeamiento solo han sido demostrados en ratones.

4.5 FACTORES ENDOCRINOS Y METABOLITOS

4.5.1 Factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21)

FGF21 es un factor endocrino producido en el hígado, TAP y músculo esquelético (Wang et al., 2015). Se ha sugerido que regula la termogénesis del TAP tras el nacimiento (Hondares et al., 2010) y que induce el pardeamiento del TAB en adultos (Fisher et al., 2012). En cuanto a su mecanismo, FGF21 se une al complejo de receptores FGFR1 y scaffold β Klotho, activando ERK1/2 (quinasa regulada por señal extracelular), que promueve el desarrollo de un fenotipo de adipocito pardo mediante vías desconocidas (Lee et al., 2014) (figura 18).

4.5.2 Péptidos natriuréticos (NPs)

Los péptidos natriuréticos cardíacos, el NP atrial (ANP) y el ventricular (BNP), son hormonas clave en la homeostasis de fluidos y hemodinámica. Los NPs se expresan en el TA y el ANP, en concreto, mostró que aumenta la lipólisis de adipocitos humanos (Sengenés et al., 2000). Se ha probado que los NPs promueven el pardeamiento del TAB y la termogénesis del TAP. En adipocitos humanos ANP y BNP activaron la expresión de UCP-1 y PGC-1 α e indujeron la mitocondriogénesis, aumentando la respiración desacoplada y total. ANP y los agonistas β -adrenérgicos aumentan la expresión de grasa parda y marcadores mitocondriales por la vía de la p38 MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno). Los NPs se unen a los receptores NP, cuyo dominio intracelular posee actividad guanilato ciclasa, y genera GMPC, que activa la proteína quinasa G (PKG) (Bordicchia et al., 2012). Esta última actúa en paralelo con la PKA dependiente de estimulación β -adrenérgica, para producir lipólisis y termogénesis (figura 18) (Harms y Seale, 2013). El mayor problema de la terapia con NPs es que están asociados con el desarrollo de enfermedad cardíaca (Fu et al., 2015).

4.5.3 Proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs)

Distintas BMPs han demostrado tener importancia en la regulación de la diferenciación de adipocitos y el gasto energético. BMP7 promueve la diferenciación de una población de preadipocitos a que desarrollen el fenotipo pardo, siendo necesario para la formación del TAP, y su sobreexpresión incrementa el gasto energético (Schulz et al., 2011). BMP7 también aumenta la actividad mitocondrial de adipocitos pardos maduros (Townsend et al., 2013). Por otro lado, BMP8b actúa directamente sobre el TAP y a través del sistema nervioso central para aumentar la termogénesis (Whittle et al., 2012). BMP7 y BMP8b actúan a través de p38 MAPK (figura 18) a través de mecanismos no del todo elucidados (Lee et al., 2014).

4.5.4 Retinaldehído deshidrogenasa 1 (RALDH1)

Es la enzima que convierte el retinaldehído en ácido retinoico. RALDH se expresa predominantemente en el TAB, en humanos y roedores. Se vio que una deficiencia de RALDH en roedores inducía el pardeamiento del TAB, lo que aumentó la respiración desacoplada y la termogénesis, protegiendo a los ratones frente a la diabetes y la

obesidad inducida por la dieta. Estos efectos parecen estar relacionados con los mayores niveles de retinaldehído en ausencia de esta enzima, ya que este se une al receptor de ácido retinoico y lo activa, aumentando PGC-1 α e induciendo así la actividad de UCP-1 en los adipocitos blancos (Kiefer et al., 2012).

4.6 OTROS

Otros compuestos que han demostrado inducir el pardeamiento mediante distintos mecanismos son los que vemos en este apartado. No existen muchos estudios sobre estos y los resultados han sido obtenidos la mayoría en ratones, por tanto los trataremos de manera breve, a través de la siguiente tabla resumen (tabla 3).

COMPUESTO	MECANISMO	ORGANISMO
MENTOL	se une al receptor de potencial transitorio M8 (TRPM8) expresado en el TAP, lo activa y promueve así la termogénesis dependiente de UCP-1 (figura 18) (Rossato et al., 2014)	adipocitos humanos
FENOFIBRATO	activación del PPAR α (Rachid et al., 2015)	ratones
BERBERINA	mecanismo dependiente de AMPK y PGC-1 α (Zhang et al., 2014)	ratones
RESVERATROL	activación de AMPK (Wang et al., 2015)	ratones
TÉ VERDE Y NEGRO	activación de AMPK (Yamashita et al., 2014)	ratones
ARTEPILINA C	aumento de UCP-1 y PRDM16 (Nishikawa et al., 2016)	ratones
CURCUMINA	estimulación de receptores β 3-adrenérgicos (Wang et al., 2015)	ratones
BUTEINA	inducción de PRDM4 (Song et al., 2016)	ratones
ACEITE DE SEMILLA DE MELÓN AMARGO	aumenta la respiración desacoplada mitocondrial (Chang et al., 2016)	ratones
ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3	aumentan UCP-1 y la oxidación de ácidos grasos (Simopoulos, 2016)	ratones
GINSENÓSIDO	inducción de PPAR γ (Mu et al., 2015)	adipocitos 3T3-L1 de ratones
MELATONINA	mecanismo dependiente de PGC-1 α y UCP-1 (Jiménez-Aranda et al., 2013)	ratas diabéticas

Tabla 3. Otros compuestos que inducen el pardeamiento del TAB (Romero, 2018)

A modo de resumen de todos los mecanismos y compuestos vistos, observemos la figura 18 para tener una visión general.

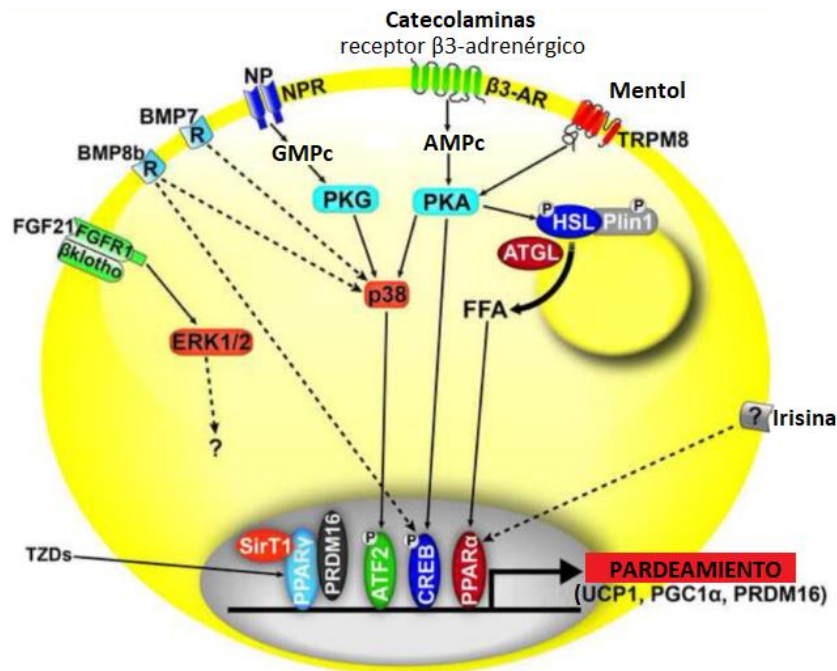


Figura 18. Resumen receptores de adipocitos más destacados que promueven el pardeamiento o el mantenimiento del fenotipo de adipocito pardo (Lee et al., 2014)

El mecanismo de las catecolaminas es más complejo que el de los demás, vamos a aclararlo. Las catecolaminas se unen y activan el receptor β3-adrenérgico, que activa la PKA dependiente de AMPc. La PKA fosforila y activa factores de transcripción como CREB (elemento de respuesta a AMPc). Por otro lado, los receptores β3-adrenérgicos también activan p38 MAPK, que fosforila el factor ATF2, que promueve la transcripción génica de UCP-1 y PGC-1α. Por último, estos receptores estimulan la lipólisis a través de las lipasas ATGL y HSL, y los ácidos grasos liberados activan PPARα para promover la expresión de genes de adipocitos pardos (Lee et al., 2014).

4.7 DIRECCIONES FUTURAS

Hemos visto como efectivamente existe una cantidad importante de fármacos o agentes que pueden inducir el pardeamiento en la actualidad. Un conocimiento profundo de este proceso de pardeamiento y de la activación del TAP podría ser bastante útil para controlar la obesidad y sus comorbilidades, como la diabetes tipo 2 o la esteatosis hepática. Sin embargo, no hay que olvidar que hay muchos otros procesos

bioquímicos asociados al peso y la grasa corporal a parte de la actividad de la UCP y la lipólisis. Además, muchos de los agentes capaces de promover el pardeamiento tienen efectos adversos, que pueden comprometer la seguridad terapéutica. De tal manera, para conseguir tratar la obesidad, se necesita más experimentación con el pardeamiento, y sobre todo que se realicen más estudios en humanos, ya que en la mayoría de ellos hasta el momento se han utilizado roedores. Ciertamente, el TA de roedores y humanos tiene importantes diferencias, y por ello, antes de extrapolar los resultados a humanos, sería conveniente realizar estudios con otros modelos animales con una organización del TA y una dieta más parecida a la humana, como el hurón por ejemplo (Bonet et al., 2013).

Hay que tener en cuenta también que el balance energético está controlado estrechamente por mecanismos homeostáticos. Una persona media, aun teniendo fluctuaciones en su ingesta calórica y actividad física, mantiene estable su peso durante largos periodos de tiempo. Por esto, muchos de los individuos que pierden peso tienden a volver a ganarlo. Así pues, aunque consigamos incrementar el pardeamiento o la actividad termogénica del TAP de manera efectiva, incrementando el gasto calórico, el cuerpo podría intentar compensar el déficit aumentando el apetito o la eficiencia metabólica de otros tejidos como el músculo (Harms y Seale, 2013). Por tanto, para paliar la obesidad, no solo es necesario desarrollar fármacos que activen las dianas que nos interesan, en este caso el pardeamiento, si no conseguir que no se produzca el indeseado *efecto rebote* al terminar el tratamiento. Se cree que lo ideal sería combinar el tratamiento inductor de pardeamiento con un agente que actúe centralmente reduciendo el apetito (Kiefer, 2017).

Otro aspecto importante es la necesidad de desarrollar sistemas de liberación farmacológica específicos para el TA, para así conseguir reducir los efectos adversos de los fármacos descritos. La utilización de liposomas parece ser un buen método para llegar al TAB (Feng et al., 2011). Otras aproximaciones prometedoras son el uso de nanopartículas magnéticas (Baskaran et al., 2017); y la administración tópica, recientemente estudiada con capsaicina, que demostró reducir el TA visceral (Lee et al., 2013).

5. CONCLUSIONES

- ✓ El TAP tiene gran capacidad termogénica debida a UCP-1, constituyendo *a priori* una diana terapéutica apropiada para combatir la obesidad. Sin embargo, su cantidad es reducida en humanos y menor aún en obesos. Considerando la elevada cantidad de TAB en humanos obesos, inducir el pardeamiento constituye una alternativa terapéutica ideal contra la obesidad.
- ✓ Se han estudiado la exposición crónica al frío y la estimulación β 3-adrenérgica como inductores del pardeamiento. El frío tiene graves efectos adversos cardiovasculares y los receptores β 3 se expresan en bajas cantidades en humanos, limitando su potencial terapéutico en la obesidad.
- ✓ Muchos de los inductores termogénicos como irisina, BMP8, NPs o SIRT-1, se identificaron recientemente como poseedores de efectos en el pardeamiento, y aun siendo prometedores, se necesitan más estudios para determinar su potencial.
- ✓ El PPAR γ es indispensable para la diferenciación de todos los tipos de adipocitos. Agonistas de este factor como las TZDs estimulan la expresión de termogenes, pero las TZDs se han asociado con una ganancia de peso, debido a que reducen la actividad simpática de adipocitos. Así pues, explorar combinaciones de TZDs y agonistas β 3-adrenérgicos sería una opción razonable.
- ✓ El TRPV1 parece ser crítico en ratones para la prevención de la obesidad inducida por la dieta tomando capsaicina, compuesto del que se están estudiando interesantes formulaciones en nanopartículas y para administración tópica, con el TA como diana.
- ✓ Se necesita más investigación acerca del pardeamiento, y sobre todo que se realicen más estudios en humanos, ya que en la mayoría de ellos hasta el momento se han utilizado roedores.

En definitiva, el pardeamiento del TAB tiene un gran potencial en la lucha contra la obesidad, pero el tratamiento más efectivo, seguro y específico que consiga llegar al fondo de esta patología, es decir, la clave para acabar con la obesidad, está aún por descubrir.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS. [En línea]. [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: Sibutramina: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/detalle.html> (2014)
Mysimba: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/detalle.html> (2016)
- Bakopanos E, Silva JE. Thiazolidinediones inhibit the expression of β 3-adrenergic receptors at a transcriptional level. *Diabetes*. 2000; 49(12): 2108–2115.
- Barbatelli G, Murano I, Madsen L, Hao Q, Jiménez M, Kristiansen K, et al. The emergence of cold induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 298: E1244–E1153.
- Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10(1): 24-36.
- Baskaran M, Baskaran P, Arulsamy N, Thyagarajan B. Preparation and evaluation of PLGA-coated capsaicin magnetic nanoparticles. *Pharm Res*. 2017; 34(6): 1255-1263.
- Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipose hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6(3): 343–368.
- Bhaskaran K, Hajat S, Haines A, Herrett E, Wilkinson P, Smeeth L. Effects of ambient temperature on the incidence of myocardial infarction. *Heart*. 2009; 95: 1760–1769.
- Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res*. 2014; 84: 1-11.
- Bjørndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK. Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *J Obes*. 2011; 2011: 490650.
- Bonet ML, Oliver P, Palou A. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. *Biochim Biophys Acta*. 2013 May; 1831(5): 969-985.
- Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessi-Fulgheri P, Zhang C, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest*. 2012; 122(3): 1022–1036.
- Bordicchia M, Pocognoli A, D'Anzeo M, Siquini W, Minardi D, Giovanni M, et al. Nebivolol induces, via β 3 adrenergic receptor, lipolysis, uncoupling protein 1, and reduction of lipid droplet size in human adipocytes. *J Hypertens*. 2014; 32: 389–396.

- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481: 463–468.
- Centers for Disease Control and Prevention. Adult obesity causes and consequences. Agosto 2017 [en línea]. [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/obesity/adult/causes.html>
- Chang YY, Su HM, Chen SH, Hsieh WT, Chyuan JH, Chao PM. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor α in bitter melon seed oil-corrected lipid disorders and conversion of α -eleostearic acid into rumenic acid in C57BL/6J mice. *Nutrients*. 2016; 8(12): 805.
- Chen Y, Pan R, Pfeifer A. Fat tissues, the bright and the dark sides. *Pflugers Arch*. 2016; 468(11): 1803–1807.
- Choquet H, Meyre D. Genetics of obesity: what have we learned? *Curr Genomics*. 2011; 12: 169-179.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009; 360(15): 1509-1517.
- Dias D, Paredes S, Ribeiro L. Drugs involved in dyslipidemia and obesity treatment: focus on adipose tissue. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 2637418.
- Dong M, Yang X, Lim S, Cao Z, Honek J, Lu H, et al. Cold exposure promotes atherosclerotic plaque growth and instability via UCP1-dependent lipolysis. *Cell Metab*. 2013; 18: 118–129.
- Feng B, Jiao P, Nie Y, Kim T, Jun D, van Rooijen N, et al. Clodronate liposomes improve metabolic profile and reduce visceral adipose macrophage content in diet-induced obese mice. *PLoS One*. 2011; 6(9): e24358.
- Festuccia WT, Oztezcan S, Laplante M, Berthiaume M, Michel C, Dohgu S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ -mediated positive energy balance in the rat is associated with reduced sympathetic drive to adipose tissues and thyroid status. *Endocrinology*. 2008; 149(5): 2121–2130.
- Fisher F, Kleiner S, Douris N, Fox E, Mepani R, Verdeguer F, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes & Development*. 2012; 26(3): 271–281.
- Foti DP, Brunetti A. Linking hypoxia to obesity. *Front Endocrinol*. 2017; 8: 34.

- Fu J, Li Z, Zhang H, Mao Y, Wang A, Wang X, et al. Molecular pathways regulating the formation of brown-like adipocytes in white adipose tissue. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015; 31(5): 433-452.
- Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology.* 2013; 154(9): 2992-3000.
- Gregoire, Francine M, Cynthia MS, Sook H. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev.* 1998; 78: 783–809.
- Guyton AC, Hall JE. Dietary Balances; Regulation of Feeding; Obesity and Starvation; Vitamins and Minerals. En: Belfus L, directora. *Textbook of Medical Physiology.* 11^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p.865-878.
- Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med.* 2013; 19(10): 1252-1263.
- Hondares E, Rosell M, González F, Giralt M, Iglesias R, Villarroya F. Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPARalpha in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell Metabolism.* 2010; 11(3): 206–212.
- Jiménez-Aranda A, Fernández-Vázquez G, Campos D, Tassi M, Velasco-Pérez L, Tan DX, et al. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2013; 55(4): 416-423.
- Joo JI, Kim DH, Choi JW, Yun JW. Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet. *J Proteome Res.* 2010; 9(6): 2977–2987.
- Kiefer FW. The significance of beige and brown fat in humans. *Endocr Connect.* 2017; 6(5): R70-R79.
- Kiefer FW, Vernochet C, O'Brien P, Spoerl S, Brown JD, Nallamshetty S, et al. Retinaldehyde dehydrogenase 1 regulates a thermogenic program in white adipose tissue. *Nat Med.* 2012; 18(6): 918–925.
- Kim SH, Plutzky J. Brown fat and browning for the treatment of obesity and related metabolic disorders. *Diabetes Metab J.* 2016; 40(1): 12–21.
- Kitao N, Hashimoto M. Increased thermogenic capacity of brown adipose tissue under low temperature and its contribution to arousal from hibernation in Syrian hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012; 302(1): R118-R125.
- Klingenspor M, Herzig S, Pfeifer A. Brown fat develops a brite future. *Obes Facts.* 2013; 5: 890–896.
- Koppen A, Kalkhoven E. Brown vs white adipocytes: the PPARgamma coregulator story. *FEBS Lett.* 2010; 584(15): 3250-3259.

- Kozak LP. Brown fat and the myth of diet-induced thermogenesis. *Cell Metab.* 2010; 11: 263–267.
- Lee GR, Shin MK, Yoon DJ, Kim AR, Yu R, Park NH, et al. Topical application of capsaicin reduces visceral adipose fat by affecting adipokine levels in high-fat diet-induced obese mice. *Obesity.* 2013; 21(1): 115-122.
- Lee MS, Kim CT, Kim IH, Kim Y. Effects of capsaicin on lipid catabolism in 3T3-L1 adipocytes. *Phytother Res.* 2011; 25(6): 935–939.
- Lee P, Swarbrick MM, Ho KK. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr Rev.* 2013; 34(3): 413-438.
- Lee YH, Mottillo EP, Granneman JG. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842(3): 358-369.
- Lee YH, Petkova AP, Mottillo EP, Granneman JG. In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by β 3-adrenoceptor activation and high-fat feeding. *Cell Metab.* 2012; 15(4): 480–491.
- Morales González JA. *Obesidad: un enfoque multidisciplinario.* 1ª ed. México: UAEH; 2010.
- Mu Q, Fang X, Li X, Zhao D, Mo F, Jiang G, et al. Ginsenoside Rb1 promotes browning through regulation of PPAR γ in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 466(3): 530-535.
- National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Septiembre 1998 [en línea]. [Consultado mayo 2018]. Disponible en: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/ob_gdlns.pdf
- Nishikawa S, Aoyama H, Kamiya M, Higuchi J, Kato A, Soga M, et al. Artepillin C, a typical Brazilian propolis-derived component, induces brown-like adipocyte formation in C3H10T1/2 cells, primary inguinal white adipose tissue-derived adipocytes, and mice. *PLoS One.* 2016; 11(9): e0162512.
- Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, Kajimura S. PPAR γ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16. *Cell Metab.* 2012; 15(3): 395–404.
- Ono K, Tsukamoto-Yasui M, Hara-Kimura Y, Inoue N, Nogusa Y, Okabe Y, et al. Intragastric administration of capsiate, a transient receptor potential channel agonist, triggers thermogenic sympathetic responses. *J Appl Physiol.* 2011; 110(3): 789–798.
- Organización Mundial de la Salud. Global Health Observatory Data. Obesity: situation and trends. 2017 [en línea]. [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/

- Organización Mundial de la Salud. Nutrition. Controlling the global obesity epidemic. Diciembre 2008 [en línea]. [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>
- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Octubre 2017 [en línea]. [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Organización Mundial de la Salud. The Asia-Pacific perspective. Redefining obesity and its treatment. Febrero 2000 [en línea]. [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: <http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/docs/Redefiningobesity.pdf?ua=1>
- Palou A, Picó C, Bonet ML, Oliver P. The uncoupling protein, thermogenin. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998; 30(1): 7-11.
- Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem.* 2010; 285(10): 7153-7164.
- Pfeifer A, Hoffmann LS. Brown, beige, and white: the new color code of fat and its pharmacological implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015; 55: 207-227.
- Pond CM. An evolutionary and functional view of mammalian adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 1992; 51(3): 367-377.
- Qiang L, Wang L, Kon N, Zhao W, Lee S, Zhang Y, et al. Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Ppar γ . *Cell.* 2012; 150(3): 620–632.
- Rachid TL, Penna-de-Carvalho A, Bringhenti I, Águila MB, Mandarim-de-Lacerda CA, Souza-Mello V. Fenofibrate (PPAR α agonist) induces beige cell formation in subcutaneous white adipose tissue from diet-induced male obese mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 402: 86-94.
- Reyes M. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Rev Med Clin Condes.* 2012; 23(2): 136-144.
- Robidoux J, Martin TL, Collins S. β -adrenergic receptors and regulation of energy expenditure: a family affair. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004; 44: 297–323.
- Rockstroh D, Landgraf K, Wagner IV, Gesing J, Tauscher R, Lakowa N, et al. Direct evidence of brown adipocytes in different fat depots in children. *PLoS One.* 2015; 10(2): e0117841.
- Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol.* 2014; 210(4): 733-753.

- Rosenwald M, Perdikari A, Rüllicke T, Wolfrum C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat Cell Biol.* 2013; 15: 659–667.
- Ross MH, Pawlina W. Tejido Adiposo. En: Negrete JH, editor. *Histología. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular.* 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p.258-267.
- Rossato M, Granzotto M, Macchi V, Porzionato A, Petrelli L, Calcagno A, et al. Human white adipocytes express the cold receptor TRPM8 which activation induces UCP1 expression, mitochondrial activation and heat production. *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 383(1-2): 137-146.
- Sacks H, Symonds ME. Anatomical locations of human brown adipose tissue. Functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2013; 62(6): 1783–1790.
- Sammons MF, Price DA. Modulation of adipose tissue thermogenesis as a method for increasing energy expenditure. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014; 24(2): 425-429.
- Schulz TJ, Huang TL, Tran TT, Zhang H, Townsend KL, Shadrach JL, et al. Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(1): 143–148.
- Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature.* 2008; 454: 961–967.
- Seale P, Kajimura S, Yang W, Chin S, Rohas LM, Uldry M, et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metab.* 2007; 6: 38–54.
- Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J.* 2000; 14(10): 1345–1351.
- Seufert J, Lubben G, Dietrich K, Bates PC. A comparison of the effects of thiazolidinediones and metformin on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2004; 26: 805–818.
- Simopoulos A. The FTO gene, browning of adipose tissue and omega-3 fatty Acids. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2016; 9(2-4): 123-126.
- Smith SR, De Jonge L, Volaufova J, Li Y, Xie H, Bray GA. Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial. *Metabolism.* 2005; 54: 24–32.
- Song NJ, Choi S, Rajbhandari P, Chang SH, Kim S, Vergnes L, et al. Prdm4 induction by the small molecule butein promotes white adipose tissue browning. *Nat Chem Biol.* 2016; 12(7): 479-481.

- Speakman JR. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr.* 2004; 134(8 Suppl): 2090S-2105S.
- Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes.* 1998; 47: 507–514.
- Sponton CH, Kajimura S. Multifaceted roles of beige fat in energy homeostasis beyond UCP1. *Endocrinology.* 2018; 159(7): 2545-2553.
- Symonds ME, Aldiss P, Dellschaft N, Law J, Fainberg HP, Pope M, et al. Brown adipose tissue development and function and its impact on reproduction. *J Endocrinol.* 2018. 238(1): R53-R62.
- Thyagarajan B, Foster MT. Beiging of white adipose tissue as a therapeutic strategy for weight loss in humans. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017; 31(2).
- Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 4401–4406.
- Townsend KL, An D, Lynes MD, Huang TL, Zhang H, Goodyear LJ, et al. Increased mitochondrial activity in BMP7-treated brown adipocytes, due to increased CPT1- and CD36-mediated fatty acid uptake. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 19(3): 243-257.
- Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res.* 2008; 39(8): 715-728.
- Vosselman MJ, van der Lans AAJ, Brans B, Wierts R, van Baak MA, Schrauwen P, et al. Systemic β -adrenergic stimulation of thermogenesis is not accompanied by brown adipose tissue activity in humans. *Diabetes.* 2012; 61: 3106–3113.
- Wang GX, Zhao XY, Lin JD. The brown fat secretome: metabolic functions beyond thermogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26(5): 231–237.
- Wang S, Liang X, Yang Q, Fu X, Rogers CJ, Zhu M, et al. Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1. *Int J Obes.* 2015; 39(6): 967-976.
- Wang S, Wang X, Ye Z, Xu C, Zhang M, Ruan B, et al. Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 466(2): 247-253.
- Watanabe T, Kawada T, Yamamoto M, Iwai K. Capsaicin, a pungent principle of hot red pepper, evokes catecholamine secretion from the adrenal medulla of anesthetized rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987; 142(1): 259–264.

- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112(12): 1785–1788.
- Whittle A, Carobbio S, Martins L, Slawik M, Hondares E, Vázquez M, et al. BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cell.* 2012; 149(4): 871–885.
- Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012; 150(2): 366–376.
- Yamashita Y, Wang L, Wang L, Tanaka Y, Zhang T, Ashida H. Oolong, black and pu-erh tea suppresses adiposity in mice via activation of AMP-activated protein kinase. *Food Funct.* 2014; 5(10): 2420-2429.
- Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans, *Am. J Clin Nutr.* 2012; 95(4): 845–850.
- Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Investig.* 2013; 123: 3404–3408.
- Zhang LL, Yan Liu D, Ma LQ, Luo ZD, Cao TB, Zhong J, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity. *Circ Res.* 2007; 100(7): 1063–1070.
- Zhang Z, Zhang H, Li B, Meng X, Wang J, Zhang Y, et al. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. *Nat Commun.* 2014; 5: 5493.
- Zheng J, Zheng S, Feng Q, Zhang Q, Xiao X. Dietary capsaicin and its anti-obesity potency: from mechanism to clinical implications. *Biosci Rep.* 2017; 37(3): BSR20170286.

NOTA: la cita (Romero, 2018) en las figuras 1 y 2 y las tablas 2 y 3, indica fuente de elaboración por la propia autora de este trabajo. Además, la gran mayoría de las figuras de esta revisión tenían su texto en inglés, y fueron debidamente adaptadas al español también por la autora de esta revisión.