

La actividad de la grasa parda, factor emergente en el control del gasto energético en la obesidad

Aleix Gavaldà Navarro, Francesc Villarroya, Marta Giralt

Departament de Bioquímica i Biomedicina Molecular, Facultat de Biologia, Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona y Centro de Investigación Biomédica en Red “Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición”

TEJIDO ADIPOSO MARRÓN, GASTO ENERGÉTICO Y OBESIDAD

La comprensión de los mecanismos causantes de la obesidad así como la identificación de dianas de intervención para su tratamiento o prevención requieren el conocimiento de los procesos bioquímicos y fisiológicos básicos que determinan el equilibrio energético en el organismo y, entre ellos, es esencial el proceso de gasto energético. Desde hace años sabemos que, junto con el metabolismo basal y el gasto asociado a ejercicio físico, la termogénesis adaptativa es un factor clave en la variabilidad del gasto energético en los individuos y un componente relevante en la propensión a obesidad. Los estudios acerca de la fisiología de este proceso

han estado durante décadas centrados en el estudio de la grasa parda o tejido adiposo marrón (TAM), lugar donde se produce dicha termogénesis adaptativa, especialmente en animales de experimentación. En los últimos años se ha intensificado dicho estudio ante la evidencia de un importante papel del TAM en relación con la obesidad en humanos.

Desde finales de los 70 del siglo pasado sabemos que el adipocito marrón posee una maquinaria bioquímica única que hace de este tipo celular una máquina de generar calor.

El mecanismo de producción de calor del TAM se basa en la presencia de la proteína desacoplante mitocondrial

UCP1 en la membrana mitocondrial interna de los adipocitos marrones. UCP1 confiere permeabilidad a los protones a dicha membrana causando así el desacoplamiento de la cadena respiratoria respecto a la fosforilación oxidativa. Ello hace que la energía que el funcionamiento de la cadena respiratoria invierte en establecer el gradiente de protones a ambos lados de la membrana mitocondrial interna se invierta en producir calor en lugar de en la síntesis de ATP que se da en las mitocondrias convencionales. Por otra parte, la pérdida de control respiratorio por parte del ADP da lugar a elevadas tasas de oxidación que sustentan la producción de calor. Dicha elevada actividad respiratoria se sustenta gracias a la activa captación de sustratos metabólicos, fundamentalmente ácidos grasos procedentes de la hidrólisis de triglicéridos endógenos y circulantes y de glucosa de la circulación (Figura 1).

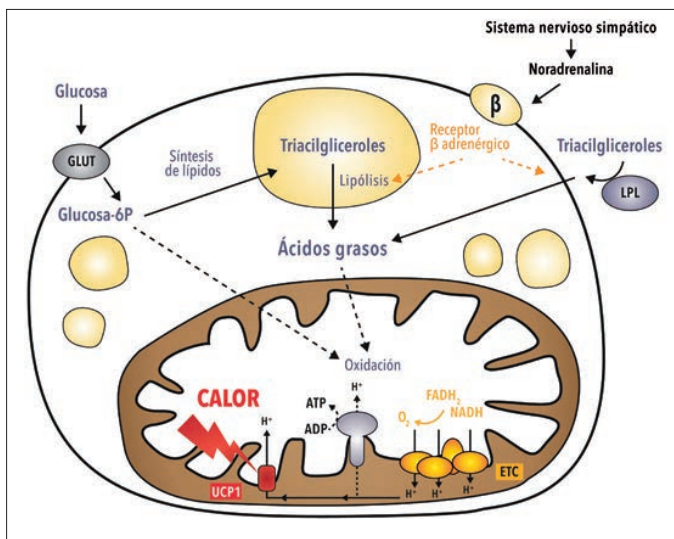
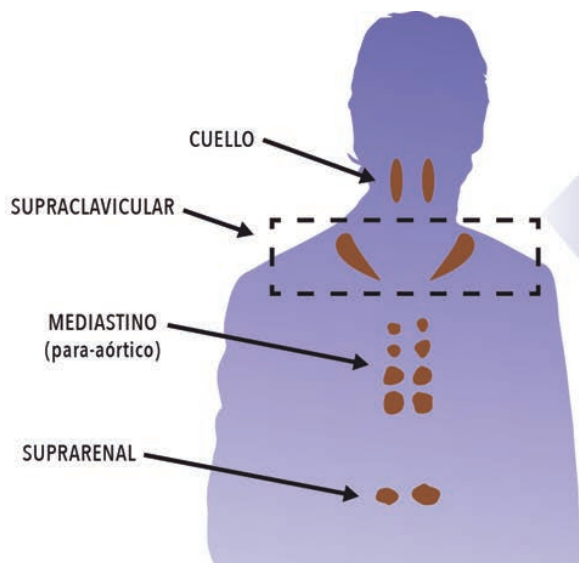


Figura 1. Funcionamiento bioquímico del adipocito marrón. La producción de calor se basa en el desacoplamiento de la cadena respiratoria (ETC) respecto a la fosforilación oxidativa mediada por la proteína desacoplante-1 (UCP1). Se establece una vía de conductancia a los protones mediante la cual la energía obtenida de la oxidación de sustratos se invierte en producir calor en lugar de ATP. La activa oxidación mitocondrial se sustenta mediante ácidos grasos procedentes de la lipólisis de los triglicéridos de la vacuola lipídica del adipocito marrón y, a medio y largo plazo, mediante los ácidos grasos procedentes de los triacilglicéridos en lipoproteínas circulantes gracias a la acción de la lipoproteína lipasa (LPL). También la glucosa circulante contribuye, directa e indirectamente, a la oxidación de sustratos para sustentar la termogénesis. Los procesos metabólicos asociados a la actividad termogénica están regulados de forma coordinada por receptores β -adrenérgicos de la superficie celular activados por la noradrenalina procedente de terminales del sistema nervioso simpático.

¿Qué tiene que ver todo ello con la obesidad? En principio, la termogénesis en el TAM se consideró como el mecanismo principal mediante el cual, una vez pasada una primera fase de tiriteo, los mamíferos mantienen la temperatura corporal cuando se hallan en ambientes fríos. A principios de los 80 del siglo pasado, N.Rothwell y M.Stock observaron que animales de laboratorio que consumían dietas altamente hipercalóricas se hacían obesos pero no en la proporción que cabía esperar dado el exceso de calorías que ingerían, y dedujeron la existencia de un mecanismo de protección frente al acúmulo de peso corporal basado en “quemar” parte de esas calorías. Se demostró que el TAM se activaba en esas condiciones y daba lugar a la denominada “termogénesis inducida por la dieta”. En los años siguientes se evidenció mediante el uso de modelos experimentales en ratas y ratones el papel clave del TAM en el control de la obesidad como lugar esencial de gasto energético. Se observó que los modelos genéticos de obesidad en ratas y ratones estaban asociados a una reducción de la actividad del TAM y, recíprocamente, que la activación del TAM daba lugar a protección frente a la obesidad. Ratones en que se elimina buena parte del TAM mediante manipulación genética o en los que se suprime genéticamente UCP1 se hacen obesos, especialmente bajo dietas ricas en grasa. No obstante, la relevancia de estas observaciones en humanos era considerada con escepticismo. La idea clásica era que el TAM está presente y es activo en humanos durante la etapa neonatal e inicio de la infancia, pero que dicho tejido involucionaba y su actividad era nula o residual en el humano adulto. Se consideraba por tanto improbable que la importancia del TAM en la obesidad observada en animales de experimentación pudiese tener una traslación directa a la obesidad en humanos.



TEJIDO ADIPOSITO MARRÓN HUMANO, UNA NUEVA VISIÓN EN EL SIGLO XXI

A finales de la pasada década se produjo una verdadera revolución acerca de la apreciación de la relevancia del TAM en los humanos adultos. De hecho, el hallazgo se produjo inicialmente de forma casual y como consecuencia indirecta del uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) para el diagnóstico de cáncer. Esta técnica diagnóstica se basa en la detección de zonas anatómicas con actividad metabólica anormalmente elevada (y por tanto sospechosas de constituir un tumor) tras la inyección al paciente de un radiofármaco, generalmente fluorodesoxiglucosa marcada con el isótopo 18 del flúor. Las imágenes indicaron la existencia de sitios metabólicamente activos y sin relación con tumores principalmente en las zonas del cuello y hombros. Tres estudios independientes publicados en *New England Journal of Medicine* en 2009 demostraron que estos sitios anatómicos correspondían a TAM y desde entonces se ha demostrado inequívocamente que los adultos humanos poseemos TAM metabólicamente activo. Las zonas anatómicas principales del TAM activo en humanos adultos según los análisis PET se centran en las zonas del cuello y supraclavicular, paravertebral, alrededor de la aorta, y en menor grado, perirenal. La zona supraclavicular es especialmente activa y cercana a la superficie corporal por lo que la termografía infrarroja de alta resolución (tecnología no invasiva a diferencia del PET) permite detectar la actividad termogénica del TAM en esa zona (*Figura 2*).

Estudios posteriores en poblaciones con distinto componente étnico, de edad o de género han confirmado unánimemente la observación de que los pacientes obesos muestran una reducción en la actividad del TAM. Las li-

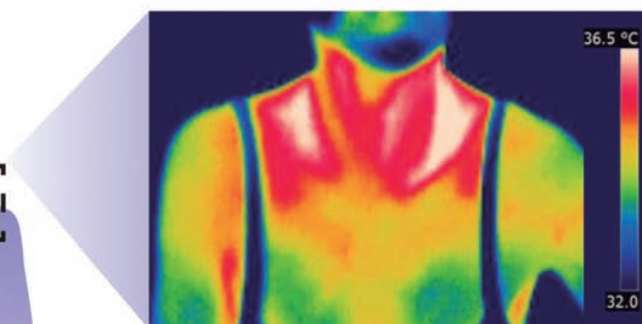


Figura 2. Tejido adiposo marrón en humanos. Izquierda, esquema de la localización de tejido adiposo marrón activo según tomografía por emisión de positrones; derecha, imagen de termografía infrarroja mostrando la zona supraclavicular de elevada temperatura por presencia de tejido adiposo marrón activo (imagen obtenida por P.Llorens, Universitat de Barcelona).

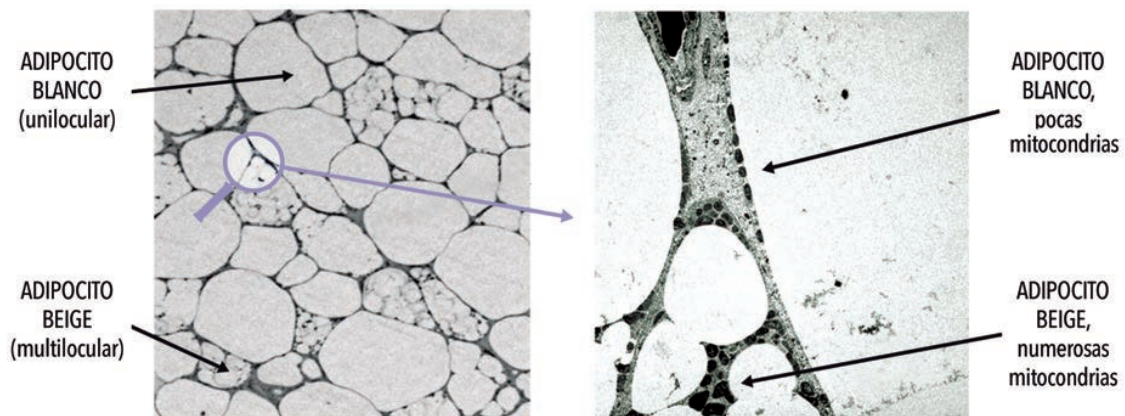


Figura 3 Pardeamiento del tejido adiposo en humanos. Se muestran imágenes de microscopía electrónica de tejido adiposo de un paciente con feocromocitoma, tumor que al producir grandes cantidades de catecolaminas da lugar a la aparición de adipocitos beige (multiloculares, con numerosas mitocondrias) en zonas anatómicas propias del adipocito blanco (unilocular, con pocas mitocondrias). Imágenes obtenida en colaboración con A.Goday, CIBERobn y Hospital del Mar, Barcelona.

mitaciones obvias de los estudios en humanos no permiten todavía establecer si, como en los roedores, la baja actividad del TAM es causa de la obesidad, no pudiéndose descartar la situación opuesta, es decir, que sea la obesidad la que esté causando la baja actividad del TAM. En pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica se ha podido observar que la pérdida de peso va asociada a un aumento la actividad del TAM, pero no hay aún estudios que permitan establecer qué ocurre primero tras la operación, si la pérdida ponderal o la actividad del TAM. En cualquier caso, la reducción de dicha actividad en pacientes obesos es consistente con una reducción en su termogénesis adaptativa y gasto energético.

LOS NUEVOS COLORES DEL GASTO ENERGÉTICO ADAPTATIVO: TEJIDO ADIPOSITO BEIGE

La comprensión de la importancia del TAM en los humanos en los últimos años ha sido coincidente con el reconocimiento de una plasticidad del tejido adiposo no apreciada hasta el momento. La visión clásica es que en nuestro organismo tenemos dos tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco, responsable del almacenaje de energía en forma de triglicéridos, y el TAM, con función termogénica. En ambos predominan, respectivamente, los adipocitos blancos y los adipocitos marrones que se encargan de dichas funciones. Se ha observado que cuando se induce la termogénesis mediante la exposición de animales de experimentación al frío durante cierto tiempo, se produce una activación del TAM pero no sólo eso, sino que además aparecen acúmulos de adipocitos marrones en lugares anatómicos propios del tejido adiposo blanco. A ese proceso se le ha denominado “pardeamiento” (en inglés *browning*) del tejido adiposo blanco. Diversos estudios recientes han mostrado que los adipocitos marrones que aparecen en el tejido adiposo blanco tienen un linaje celular totalmente distinto a los adi-

pocitos marrones “clásicos”. Mientras que éstos se originan durante el desarrollo a partir de precursores celulares similares a los del tejido muscular, ese no sería el caso de los adipocitos marrones que aparecen en el tejido adiposo blanco y que, para distinguirlos, han sido denominados adipocitos beige o brite (del inglés *brown in white*). Sabemos que los adipocitos beige contienen la proteína UCP1 y producen calor como los adipocitos marrones clásicos, aunque algunos estudios proponen que poseen mecanismos adicionales de termogénesis basados en un ciclo fútil de creatina quinasa. Mientras que algunos investigadores consideran que las células beige aparecen a partir de la diferenciación de células precursoras residentes en los depósitos de tejido adiposo blanco, otros consideran que los propios adipocitos blancos pueden “transdiferenciarse” a adipocitos beige. En cualquier caso, el interés en dicho proceso de pardeamiento del tejido adiposo blanco en relación con la obesidad viene dado por dos observaciones: a) cepas de ratones que tienen baja capacidad de activación de este proceso son especialmente propicias a la obesidad, y b) la caracterización del tipo de adipocito marrón presente en biopsias de TAM de humanos adultos sugiere una identidad propia del adipocito beige. Todo ello, junto con la inducibilidad de la aparición de los adipocitos beige en respuesta a determinantes ambientales hace especialmente interesante la investigación del proceso del pardeamiento como herramienta para la promoción de la actividad del TAM en el organismo (Figura 3).

ACTIVAR EL TEJIDO ADIPOSITO MARRÓN PARA COMBATIR LA OBESIDAD, UN DESAFÍO FARMACOLÓGICO Y NUTRICIONAL

Visto todo lo anterior es evidente que en el contexto de la investigación en obesidad, la activación del TAM es una estrategia a explorar con la finalidad de activar el

gasto energético y contribuir (junto con otras medidas, evidentemente) a evitar que el individuo establezca un balance energético positivo y se prevenga o disminuya la obesidad.

Como se ha comentado, la temperatura ambiental baja es el estímulo más potente para la activación del TAM así como del pardeamiento del tejido adiposo blanco. Existen estudios que proponen que la prolongación del tiempo de permanencia a temperaturas ambientales elevadas en las últimas décadas debido a la expansión de la calefacción y al aumento en la temperatura de confort de preferencia puede estar contribuyendo a la expansión de la obesidad en las sociedades occidentales. Un estudio reciente realizado por la red Di@betes ha descrito una asociación positiva entre la temperatura ambiental y la prevalencia de obesidad en España. En Estados Unidos se han comercializado ya algunos equipos para enfriar localmente las zonas superiores del tórax con la potencial inducción de la actividad del TAM; no obstante, no existen pruebas fehacientes de su utilidad. Posiblemente la mayor importancia futura en la consideración de la temperatura en relación con la obesidad y la activación del TAM provendrá de aquilatar adecuadamente hasta qué punto la temperatura ambiental de confort en los lugares de trabajo o en el hogar debe tenerse en cuenta como factor ambiental más o menos obesogénico.

El frío ambiental activa el TAM a través del sistema nervioso simpático que, mediante las terminales nerviosas que inervan al TAM, libera noradrenalina que actúa sobre receptores beta-adrenérgicos de la superficie del adipocito marrón y genera las cascadas intracelulares de activación de la termogénesis. Por tanto, la utilización de simpatomiméticos sería en principio una estrategia obvia para activar el TAM en individuos obesos. Desgraciadamente, hasta el momento no se dispone de moléculas con suficiente especificidad, y el uso de simpatomiméticos se ha ido descartando por sus efectos secundarios deletéreos sobre el sistema cardiovascular. Un estudio reciente ha indicado que el mirabegron, activador beta3-adrenérgico aprobado para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva, activa el TAM en voluntarios sanos, pero se desconoce si se puede producir este efecto en pacientes obesos y a dosis no peligrosas.

Esta situación ha propiciado en los últimos años una activa investigación para la identificación de mecanismos no adrenérgicos de activación del TAM (y/o del pardeamiento). Diversos factores hormonales de origen hepático, intestinal e incluso cardíaco han sido identificados, destacando entre ellos el factor hormonal FGF21 que es una molécula en activa investigación como agente anti-diabético y anti-obesidad para la que hay ya algunos estudios piloto en pacientes obesos. Dentro de este ámbito, es especialmente interesante la investigación acerca de posibles moléculas presentes en la dieta que pudiesen tener efectos sobre el TAM. Diversas investigaciones indican que moléculas de la familia de las

capsaicinas, presentes en la dieta y que interaccionan con canales iónicos TRP (“transient receptor potential”) podrían activar tanto directa como indirectamente el TAM en modelos animales así como en humanos.

No debe olvidarse que la elevada tasa de oxidación de sustratos para la producción de calor hace del TAM un lugar de activo drenaje de lípidos y glucosa de la circulación. Los estudios experimentales indican que bien pudiera darse que la activación del TAM, además de tener un mayor o menor efecto sobre el peso del individuo, promoviese la disminución de la hiperglucemia e hiperlipidemia comunes en individuos obesos.

EL ROL SECRETOR DEL TAM: NUEVOS CANDIDATOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS

Recientemente, un nuevo papel fisiológico del TAM está emergiendo basado en sus propiedades secretoras. Diversos estudios han demostrado que el trasplante de pequeñas cantidades de TAM en ratones obesos mejora potentemente la obesidad y patologías asociadas como la diabetes. Ello no es explicable por la actividad termogénica intrínseca del TAM trasplantado, y se ha postulado que el TAM liberaría factores endocrinos con efecto sistémico sobre el metabolismo. Estaríamos asistiendo a un escenario parecido a lo ocurrido hace unas décadas con el tejido adiposo blanco al que, tras el descubrimiento de la leptina, se le reconoció un rol endocrino y capacidad de producción de las denominadas adipoquinas. Varias “adipoquinas marrones” o “batoquinas” han empezado a ser identificadas y constituyen candidatos obvios para el tratamiento de pacientes obesos con la finalidad de mimetizar la asociación entre TAM activo y perfil metabólico saludable.

En resumen, estamos asistiendo actualmente a una intensa investigación dirigida a poder aprovechar las propiedades fisiológicas únicas del TAM para paliar la obesidad. Múltiples estrategias farmacológicas y nutricionales están en marcha para intentar activar el TAM en pacientes obesos y favorecer así sus propiedades intrínsecas promotoras del gasto energético, su capacidad de drenar glucosa y lípidos previniendo así la hiperglucemia e hiperlipidemia frecuentemente asociadas a la obesidad, y aprovechar sus capacidades de señalización al conjunto del organismo.

PARA LEER MÁS

Cannon B, Nedergaard J. “Brown adipose tissue: function and physiological significance”. *Physiol Rev.* 84 (2004) 277-359

Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giralt M. “Brown adipose tissue as a secretory organ” *Nat Rev Endocrinol.* (2016) Sep 12. doi: 10.1038/nrendo.2016.136

Giralt M, Villarroya F. “White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions?” *Endocrinology.* 154 (2013) 2992-3000.

MJ Betz, S.Enerbäck. “Human Brown Adipose Tissue: What We Have Learned So Far”. *Diabetes.* 64 (2015) 2352-60.