

Termogénesis

Thermogenesis

María Cascales Angosto

Académico de Número de la Real Academia de Doctores de España. cascales1934@gmail.com

An. Real. Acad. Doct. Vol 1, (2016) pp. 21-31 .

RESUMEN	ABSTRACT
<p>La termogénesis es el proceso de producción de calor en los organismos y ocurre en todos los animales de sangre caliente. En el proceso de termorregulación, el tejido adiposo marrón es esencial para la termogénesis sin temblor, como también para la aclimatación. La función principal de este tejido es convertir la energía de los alimentos en calor, por tanto cuando se activa porque el organismo necesita calor, se consumen grandes cantidades de lípidos y glucosa. Tal es el caso de los recién nacidos y en hibernación. El ritmo de la termogénesis se controla por la adrenalina liberada por los nervios simpáticos. El desarrollo de su característica proteína-1 desacopladora mitocondrial (UCP1) fue determinante en el proceso evolutivo de los mamíferos, ya que su función termogénica se relaciona con la supervivencia de recién nacidos y permite la vida activa en ambientes fríos. El tejido adiposo marrón juega un papel crítico en el balance energético, aunque su importancia depende de numerosos factores tales como especie, edad y tamaño del organismo.</p>	<p>Thermogenesis is the process of heat production in organisms, and occurs in all warm-blooded animals. In thermoregulatory process, brown adipose tissue is essential for classical nonshivering thermogenesis, as well as for cold acclimation. The main function of brown adipose tissue is to transfer energy from food into heat, thus when is active, high amounts of lipids and glucose are consumed. Heat production from brown adipose tissue is activated when the body need of extra heat, in the case of newborns and in hibernation. The rate of thermogenesis is controlled via the release of adrenaline from sympathetic nerves. The development of its characteristic mitochondrial uncoupling protein-1 (UCP1), was probably determinant for the evolution of mammals, as its activity enhances newborns survival and allows for active life even in cold surroundings. Brown adipose tissue plays a critical role on the energetic balance, although its importance depends on many factors such species, age and body size.</p>
<p>Palabras clave: termogénesis; tejido adiposo marrón; adrenalina-energético; proteína desacopladora (UCP1).</p>	<p>Keywords: thermogenesis; brown adipose tissue; adrenaline; uncoupling protein1 (UCP1).</p>

1. INTRODUCCIÓN

La eutermia, o capacidad de mantener y regular la temperatura corporal, es una función fisiológica básica de los animales y del hombre. Son dos los principales mecanismos de generación de calor: la termogénesis asociada a temblor, consistente en la contracción muscular involuntaria, y la termogénesis no asociada a temblor. Este último mecanismo está ligado a la actividad del tejido adiposo marrón. Este tejido juega un papel crítico en el balance energético, aunque su importancia depende de la especie, la edad y el tamaño del organismo. La función termogénica del tejido adiposo marrón es fundamental para el mantenimiento de la temperatura corporal. Durante el período neonatal y la infancia, este tejido es muy abundante y presenta una gran actividad, pero su importancia va disminuyendo con la edad. En animales adultos la producción de calor por este tejido tiene una función muy importante en la adaptación a ambientes fríos, además de participar en el despertar de los animales en hibernación.

Los animales homeotermos mantienen constante su temperatura corporal frente a las variaciones del medio ambiente mediante la producción de calor. Uno de los mecanismos para mantener dicha temperatura reside en las propias mitocondrias, las centrales energéticas de la célula que están capacitadas para generar calor cuando es necesario. El tejido adiposo marrón o pardo, que se localiza en el cuello y en la espalda, es el encargado de la termogénesis sin temblor de los recién nacidos y de los animales hibernantes. El agente encargado en la termogénesis inducida por el frío en la grasa marrón es la proteína desacopladora UCP-1 o termogenina, localizada exclusivamente en la membrana interna de las mitocondrias del tejido adiposo marrón. La UCP-1 transporta protones hacia el interior mitocondrial a través de la membrana mitocondrial interna y de este modo actúa desacoplando la síntesis de ATP del transporte electrónico y dirigiendo la energía metabólica hacia la formación de calor.

2. TEJIDO ADIPOSO MARRÓN

El tejido adiposo marrón se localiza en zonas muy específicas: en la región interescapular, cervical, axilar, alrededor del timo y asociado a las costillas alrededor del corazón y los riñones. Esta distribución dispersa responde a la necesidad de transferencia de calor desde el tejido adiposo marrón a los tejidos y a los vasos sanguíneos principales por contacto o convección. Este tejido debe su color al gran número de mitocondrias que posee y a su elevada vascularización. La tasa de respiración de las mitocondrias es muy elevada y requiere un buen suministro de oxígeno, garantizado por la elevada tasa de perfusión del sistema vascular. El tejido adiposo marrón también presenta una gran inervación simpática, así como una alta densidad de receptores α y β -adrenérgicos situados cerca de las terminaciones simpáticas.

La capacidad del tejido adiposo marrón para producir calor se debe a un desacoplamiento regulado entre la cadena respiratoria mitocondrial y la fosforilación oxidativa. Se ha demostrado que este desacoplamiento se caracteriza por una vía de transporte de protones que está presente en la membrana

mitocondrial interna de las células de este tejido. La activación de esta vía disipa el gradiente electroquímico de protones generado durante la respiración mitocondrial y la energía generada se transforma en calor (Figura 1).

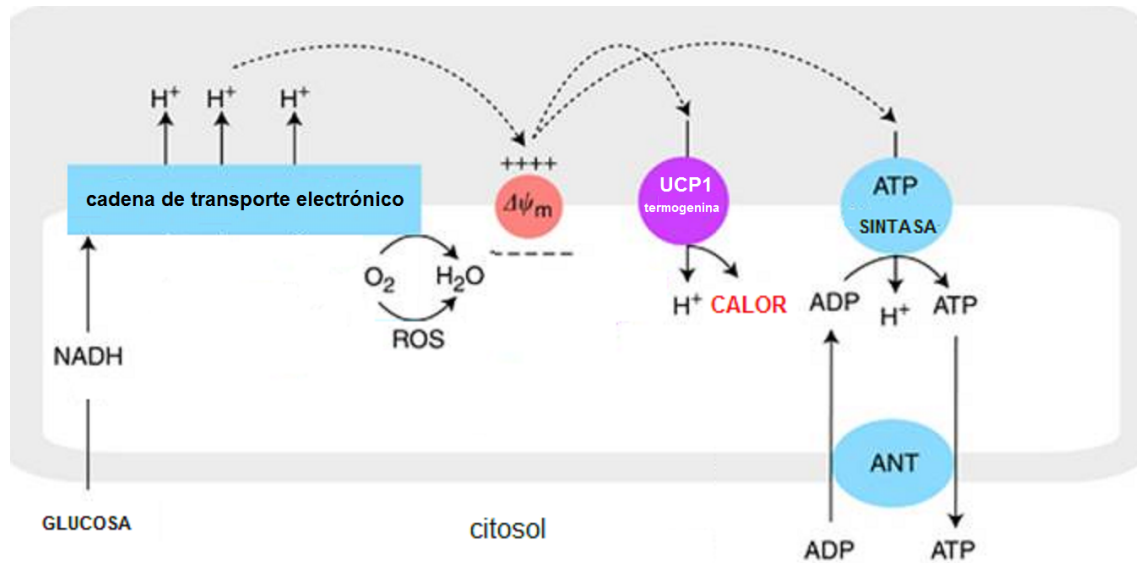


Figura 1. Cadena de transporte electrónico y UCP1. El UCP1 o termogenina produce el desacoplamiento del gradiente de protones liberando la energía en forma de calor, e impidiendo la síntesis de ATP [esquema original].

Este sistema de transporte de protones se identificó como una proteína de 32kDa presente exclusivamente en el tejido adiposo marrón. Se demostró que la presencia de esta proteína en la membrana mitocondrial se elevaba en casos de exposición al frío y que su actividad se inhibía por nucleótidos de purina. Esta proteína recibió el nombre de UCP (*uncoupling protein*) o termogenina, y es el marcador bioquímico y molecular del tejido adiposo marrón. Actualmente, dado que se han identificado nuevas proteínas con una gran similitud con UCP se la denomina UCP-1. Tanto el adipocito marrón como el adipocito blanco derivan del mesodermo y los dos tipos celulares son fundamentales para la homeostasis energética y tienen un metabolismo lipídico común, pero su funcionalidad es muy diferente. Mientras que el adipocito blanco tiene una función principalmente de reserva, el adipocito marrón participa en la termogénesis adaptativa. Un adipocito marrón diferenciado expresa UCP-1 en su membrana mitocondrial interna y se caracteriza por la presencia de gran cantidad de vacuolas lipídicas que garantizan el aporte de sustratos durante la estimulación termogénica. Cuando el tejido se activa, se incrementa la lipólisis (TAG → ácidos grasos) asociada a la β-oxidación mitocondrial. La rápida movilización de los TAG almacenados en las vacuolas y la oxidación de los ácidos grasos, es posible gracias al elevado número de mitocondrias presentes en la célula. Aunque aún no se ha descrito ningún factor de transcripción específico de la célula adiposa marrón, los factores de transcripción PPARγ y C/EBPα se inducen durante la diferenciación del adipocito marrón, de manera similar a como ocurre en el adipocito blanco. En ratones *knockout* para PPARγ, el desarrollo del tejido adiposo marrón se encuentra retardado. Adicionalmente, la activación de PPARγ con tiazolidinediona (TZD) en líneas celulares de adipocitos marrones, da origen a una importante diferenciación de estas células y la administración de TZD a roedores induce la acumulación de

tejido adiposo marrón interescapular. El papel de las proteínas C/EBP en la adipogénesis del tejido adiposo marrón parece también evidente ya que ratones que carecen de C/EBP α o de C/EBP β y C/EBP δ , presentan una acumulación de lípidos reducida en estas células y una expresión disminuida de UCP-1. El receptor PPAR α también está altamente expresado en el tejido adiposo marrón y dado que PPAR α juega un papel muy relevante en la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y que este proceso es muy importante en el tejido adiposo marrón, es bastante probable que PPAR α esté también jugando algún papel en este proceso. El 70% del volumen del adipocito marrón está ocupado por depósitos lipídicos. Además de adipocitos, el tejido adiposo marrón incluye células endoteliales, fibroblastos, células perivasculares, mesenquimáticas, preadipocitos, mastocitos y células de Schwan. Se cree que las células mesenquimáticas podrían dar lugar a las células precursoras de los adipocitos.

El proceso de termogénesis en los adipocitos marrones se inicia por liberación de ácidos grasos procedentes de sus reservas en los adipocitos blancos. Cuando la noradrenalina se libera en respuesta a la sensación de frío, se une a receptores β -adrenérgicos en la superficie de adipocitos marrones y se desencadena la activación de la adenilato ciclasa, la producción de cAMP (AMP cíclico) y la activación simultánea de la proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA), siendo el resultado la fosforilación y activación de la lipasa sensible a hormonas. Los ácidos grasos liberados por acción de esta lipasa, se unen a la termogenina y desacoplan el gradiente de H⁺ y la liberación de la energía en forma de calor (Figura 2). Por tanto, el tejido adiposo marrón o pardo es un sitio clave de producción de calor, en los mamíferos, mediante la acción de la proteína desacopladora-1 (UCP1), que incrementa la actividad de la cadena respiratoria y la desacopla de la fosforilación oxidativa, es decir, impide la síntesis del ATP. El calor se genera a partir de la combustión de los sustratos disponibles y es distribuido al resto del organismo a través de la circulación.

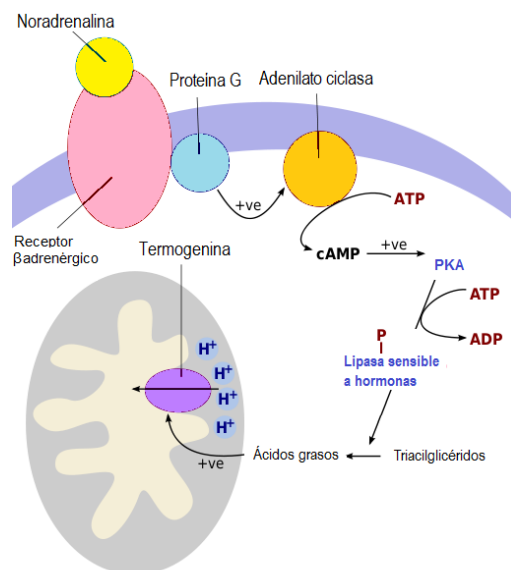


Figura 2. Mecanismo de activación de la termogenina (UCP1). Cuando la noradrenalina se libera en respuesta a la sensación de frío, se une a receptores β -adrenérgicos en la superficie de adipocitos marrones y se activa la adenilato ciclasa y la producción de cAMP, que activa, a su vez, a la PKA, siendo el resultado la fosforilación y activación de la lipasa sensible a hormonas. Los ácidos grasos liberados se unen a la termogenina iniciando un desacoplamiento del gradiente de H⁺ y la liberación de la energía del gradiente en forma de calor (+ve se refiere a un efecto positivo) (SCHNEIDER & SAGAN 2005, modificado).

Los adipocitos marrones, que expresan la UCP1, también aparecen en el tejido adiposo blanco en respuesta a diversos estímulos y son conocidos como adipocitos *beige*, que se definen por su morfología, el alto contenido de

mitocondrias y la expresión de un conjunto de genes específicos de la grasa marrón. Sin embargo, las células marrones y las *beige* tienen algunas características que permiten diferenciarlas por lo que deben ser consideradas como tipos de células distintas. En primer lugar, las células *beige*, al menos en los depósitos subcutáneos, no derivan de los mismos precursores embrionarios que dan origen a las marrones. En segundo lugar, existe un número de factores asociados con el desarrollo inducido de los adipocitos *beige*, pero no de los marrones, lo que sugiere que estos dos tipos de células se regulan de manera diferente. En tercer lugar, los adipocitos *beige* y los marrones expresan distintos genes. En cuarto lugar, los adipocitos marrones expresan altos niveles de UCP1 y otros genes termogénicos en condiciones basales sin ser estimuladas; mientras que los adipocitos *beige* expresan estos mismos genes solamente en respuesta a activadores, tales como la exposición al frío, agonistas del receptor β -adrenérgico o del receptor activado por el PPAR- γ .

La pregunta que surge de inmediato es si los adipocitos marrones y los *beige* tienen funciones diferentes. Aunque la respuesta no está clara, evidencias recientes sugieren que ambos tipos de adipocitos, cuando se estimulan, presentan cantidades comparables de UCP1, por lo que tendrían similar capacidad termogénica. Sin embargo, es probable que *beige* y marrones tengan acciones específicas que aún no han sido estudiadas. Por ejemplo, los adipocitos *beige* pueden secretar ciertos factores que afecten la función del tejido adiposo blanco, del metabolismo sistémico o de ambos. Durante mucho tiempo se ha considerado que los adultos tenían muy poca grasa parda, pero estudios de imagen han revelado la presencia de depósitos sustanciales de adipocitos que expresan UCP1 cuya masa o actividad es menor en sujetos obesos o adultos viejos.

3. ACTIVIDAD TERMOGÉNICA Y OBESIDAD

El tejido adiposo marrón se forma durante el desarrollo embrionario, antes que los otros depósitos de grasa, y contiene una población uniforme de adipocitos. En los humanos, el depósito interescapular del tejido adiposo marrón es notorio en la infancia, pero va desapareciendo en los adultos. La mayoría de células grasas marrones se originan a partir de células precursoras del mesodermo embrionario, que también dan origen a células de músculo esquelético y a una subpoblación de adipocitos blancos. Estos precursores expresan dos genes reconocidos como característicos de células miogénicas esqueléticas: Myf5 y Pax7. El origen embrionario y la jerarquía celular de los adipocitos *beige* son menos claros. Es probable que los adipocitos *beige* y marrón tengan linajes celulares diferentes, dado que los *beige*, al menos en los depósitos subcutáneos, no expresan Myf5. No se sabe a ciencia cierta si en tejido adiposo blanco los adipocitos *beige* se forman a través de la transdiferenciación de los blancos o por diferenciación *de novo* y maduración de precursores. La idea inicial era que los grandes adipocitos blancos se transformaban en adipocitos *beige* en respuesta al frío o a agonistas β -adrenérgicos. Sin embargo, evidencias recientes sugieren que, si no todos, la mayoría de los adipocitos *beige* derivan de una población precursora más que de adipocitos pre-existentes. El perfil termogénico de los adipocitos *beige* es reversible. Se ha demostrado, en ratones, que estos adipocitos formados en el

tejido adiposo blanco, inducen la expresión de UCP1 durante la exposición al frío, la pierden cuando los animales se desplazan hacia un ambiente cálido, y la recuperan al ser re-expuestos al frío. Los datos recientes sugieren que el frío, a través de agonistas β -adrenérgicos, dispara la diferenciación de las células precursoras en adipocitos *beige* y que éstas requieren estimulación constante para mantener su perfil termogénico.

Los adipocitos *beige* son más abundantes en el tejido adiposo blanco inguinal, uno de los mayores depósitos subcutáneos de los roedores. Sin embargo, en respuesta a la exposición al frío, los adipocitos que expresan UCP1 son evidentes, si no en todos, en la mayoría de los depósitos del tejido adiposo blanco. En la grasa perigonadal (visceral) de ratones machos, los adipocitos *beige* se desarrollan a partir de una población de precursores que también se diferencia en adipocitos blancos. Estos precursores bipotentes expresan el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas- α (PDGFR- α) y están íntimamente asociados con los vasos sanguíneos. Después del tratamiento de los ratones con agonistas β -adrenérgicos, las células precursoras proliferan, pierden el PDGFR- α y se diferencian en adipocitos que expresan UCP1. Por el contrario, una dieta rica en grasas estimula la diferenciación de las células que expresan PDGFR- α en adipocitos blancos. Este resultado es consistente con el hallazgo que la mayoría de adipocitos blancos desciende de células que expresan PDGFR- α . En los humanos, es conocido que el tejido adiposo blanco contiene células precursoras que son capaces de expresar UCP1 y otras características de los adipocitos *beige*, particularmente en respuesta a la activación del receptor PPAR- γ .

El coactivador 1α del PPAR- γ , PGC-1 α , se induce por el frío en la grasa marrón y actúa como un regulador dominante de la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo. El PGC-1 α también induce la expresión de UCP1 y otros componentes termogénicos. Aunque no se requiere para el desarrollo tisular, el PGC-1 α es esencial para la activación termogénica, inducida por el frío o por agonistas β -adrenérgicos, de los adipocitos marrones y la expresión de genes termogénicos en el tejido adiposo blanco. La expresión y la actividad del PGC-1 α se regulan directamente por la ruta de señalización adrenérgica. Específicamente, el PGC-1 α se fosforila (y activa) por la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) en respuesta al estímulo simpático. El PGC-1 α regula la expresión de los genes termogénicos a través de su interacción con los PPAR- γ , PPAR- α , el receptor de hormonas tiroideas y otros factores. El PPAR- γ es un factor adipogénico que activa genes termogénicos específicos en los adipocitos marrones y *beige*, particularmente en respuesta a los activadores β -adrenérgicos.

Aunque la actividad del sistema nervioso simpático es la señal primaria que activa la termogénesis en el tejido adiposo marrón e induce el desarrollo de los adipocitos *beige*, otros factores y hormonas también regulan el gasto de energía en el tejido adiposo. La irisina es una adipoquina secretada por el músculo esquelético que estimula la 'marronización' del tejido adiposo blanco a través de acciones específicas sobre la población de preadipocitos *beige*. Los niveles circulantes de irisina aumentan con el ejercicio y estimulan el desarrollo de la grasa *beige* en ratones y humanos. El factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) es una hormona circulante que regula el balance energético. En el tejido adiposo marrón, la expresión de FGF21 aumenta con la exposición al frío y tiene un importante papel en la termogénesis al estimular la oxidación de los ácidos grasos y las rutas

de disipación de energía. En el tejido adiposo blanco, el FGF21 incrementa la cantidad de PGC-1 α , que maneja el reclutamiento de adipocitos *beige* en respuesta al frío. El péptido natriurético atrial (ANP) se libera por el corazón en respuesta a la insuficiencia cardiaca o a la sobrecarga de presión y actúa reduciendo el volumen sanguíneo, la presión arterial y el gasto cardiaco a través de vasodilatación y excreción de sal y agua por los riñones. El ANP también promueve la lipólisis en los adipocitos y elevadas concentraciones circulantes de ANP se han asociado con pérdida de peso en los humanos. Estudios recientes señalan que el ANP promueve el desarrollo de adipocitos *beige* en el tejido adiposo blanco e incrementa la expresión de genes termogénicos en el tejido adiposo marrón. El frío incrementa las concentraciones de ANP lo que constituye un efecto protector de la función cardiaca en animales durante la exposición al frío. El ANP dispara la lipólisis y la 'marronización' del tejido adiposo blanco a través de la activación de la proteína quinasa dependiente de GMPc (PKG). La PKG trabaja en paralelo con la ruta β -adrenérgica-PKA para disparar la lipólisis y estimular la termogénesis. Las hormonas tiroideas y las orexinas reclutan y activan adipocitos marrones y son particularmente efectivas en promover el gasto de energía y la pérdida de peso en humanos. Las hormonas tiroideas inducen directamente la expresión de genes termogénicos en los adipocitos marrones y las orexinas aumentan la función del tejido adiposo marrón regulando la inervación simpática y promoviendo la diferenciación de los precursores de adipocitos marrones.

El frío es un regulador dominante de muchos aspectos de la biología del tejido adiposo marrón. El frío actúa por varios mecanismos, incluyendo termorreceptores en la piel y activación simpática en el tejido adiposo marrón mediante un intrincado circuito neural. Además, en respuesta al frío los macrófagos se activan en este tejido y producen catecolaminas. El frío es también un activador del desarrollo y función del adipocito *beige*. La norepinefrina activa receptores adrenérgicos en los adipocitos, lo cual dispara una cascada de señalización intracelular que produce un incremento adaptativo en la expresión de genes termogénicos. La prolongada exposición al frío también estimula la proliferación y diferenciación de las células precursoras marrones para expandir la masa de tejido adiposo marrón e incrementar la capacidad termogénica. La actividad simpática también estimula la producción de calor activando la función UCP1. Por otra parte, la exposición al frío induce el crecimiento de vasos sanguíneos en el tejido adiposo para facilitar el aporte de oxígeno y el intercambio de calor. Este efecto angiogénico se regula mediante un incremento de la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El VEGF secretado por el tejido adiposo también aumenta el reclutamiento de adipocitos marrones y *beige*.

Recientemente se ha demostrado que las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factores de crecimiento que pertenecen a la familia de los TGF- β (*transforming growth factor beta*), regulan la adipogénesis y se ha descrito una misión de estas proteínas en la regulación de la termogénesis. La BMP8B se induce por factores termogénicos y nutricionales en tejido adiposo marrón maduro, incrementándose en este tejido la respuesta a la noradrenalina mediante señalización p38MAPK/CREB (CREB, proteína que se une al elemento de respuesta a cAMP), y mayor actividad lipasa. Ratones *knockout* *Bmp8b* exhibieron una termogénesis alterada y un ritmo metabólico bajo, que originó ganancia de peso en

los animales a pesar de la hipofagia. La proteína BMP8b se expresa también en el hipotálamo y los ratones *Bmp8b*_{-/-} manifiestan niveles alterados de neuropéptidos y fosforilación reducida de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) lo que indica un estado anorexigénico. El tratamiento central con BMP8B incrementó la activación simpática del tejido adiposo marrón dependiendo de estado de la AMPK en núcleos clave hipotalámicos. Por tanto, BMP8B es una proteína termogénica que regula el equilibrio energético en asociación con el AMPK hipotalámico, y puede ofrecer un mecanismo para incrementar específicamente el consumo de energía por el tejido adiposo marrón.

4. TEJIDO ADIPOSO MARRÓN, ÓRGANO ENDOCRINO

El tejido adiposo blanco está ampliamente reconocido, no solo como órgano de almacenamiento de energía, sino también como órgano endocrino productor de una gran cantidad de factores denominados adipoquinas. La actividad del tejido adiposo marrón se asocia con la protección contra la obesidad y con alteraciones metabólicas. Estos efectos se han atribuido a su capacidad para la oxidación de los ácidos grasos y la glucosa para mantener la termogénesis. Sin embargo, evidencias recientes sugieren que en los efectos beneficiosos aportados por el tejido adiposo marrón pueden estar asociados una serie de factores que llevarían a considerar también a este tejido como órgano endocrino. Una serie de moléculas señalizadoras, con propiedades endocrinas, se liberan por el tejido adiposo marrón en condiciones de activación termogénica. Además, se ha demostrado que el trasplante experimental del tejido adiposo marrón mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina por influencia sobre las funciones hepáticas y cardíacas. Se ha propuesto que estos efectos se deben a la liberación de factores tales como el factor del crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) o la interleuquina 6 (IL6). Si el tejido adiposo marrón juega un papel endocrino hay que investigar cuáles son los factores liberados por este tejido. Tales investigaciones pueden revelar nuevas vías en la asociación entre la actividad de los adipocitos marrones y el perfil metabólico y pueden ampliar la idea de un potencial terapéutico para la obesidad y enfermedades asociadas.

Los factores endocrinos liberados por el tejido adiposo marrón pueden señalar en el sistema nervioso central y en la periferia. Alguno de estos factores, IL6 y FGF21, induce procesos que se asocian con el consumo de energía metabólica y con la provisión de sustratos combustibles para la termogénesis. Así, la IL6 promueve la lipólisis en el tejido adiposo blanco, el FGF21 induce la oxidación de ácidos grasos en hígado y el FGF21 promueve la cardioprotección y la oxidación de ácidos grasos en corazón. En páncreas, el FGF21 mejora la función de las células β , y la IL6 mejora la secreción de insulina. Los factores endocrinos liberados por el tejido adiposo marrón pueden afectar al metabolismo total actuando directamente sobre los órganos periféricos e, indirectamente, a través del sistema nervioso central para producir posteriores efectos sistémicos. Por ejemplo, la acción central del FGF21 eleva el ritmo metabólico, y la acción de la IL6 sobre el sistema nervioso central conduce a un incremento en la actividad del tejido adiposo marrón a través de procesos dependientes del sistema nervioso simpático. La hormona tiroidea se sabe que estimula la actividad, mediada por el sistema nervioso simpático, del

tejido adiposo marrón. Además, la actividad simpática producida por el sistema nervioso central en respuesta a estímulos externos (alimentos, temperatura, etc), e internos, es probable que controle la liberación de factores endocrinos por el tejido adiposo marrón, cerrando así un bucle retroregulador *feedback* (Figura 3)

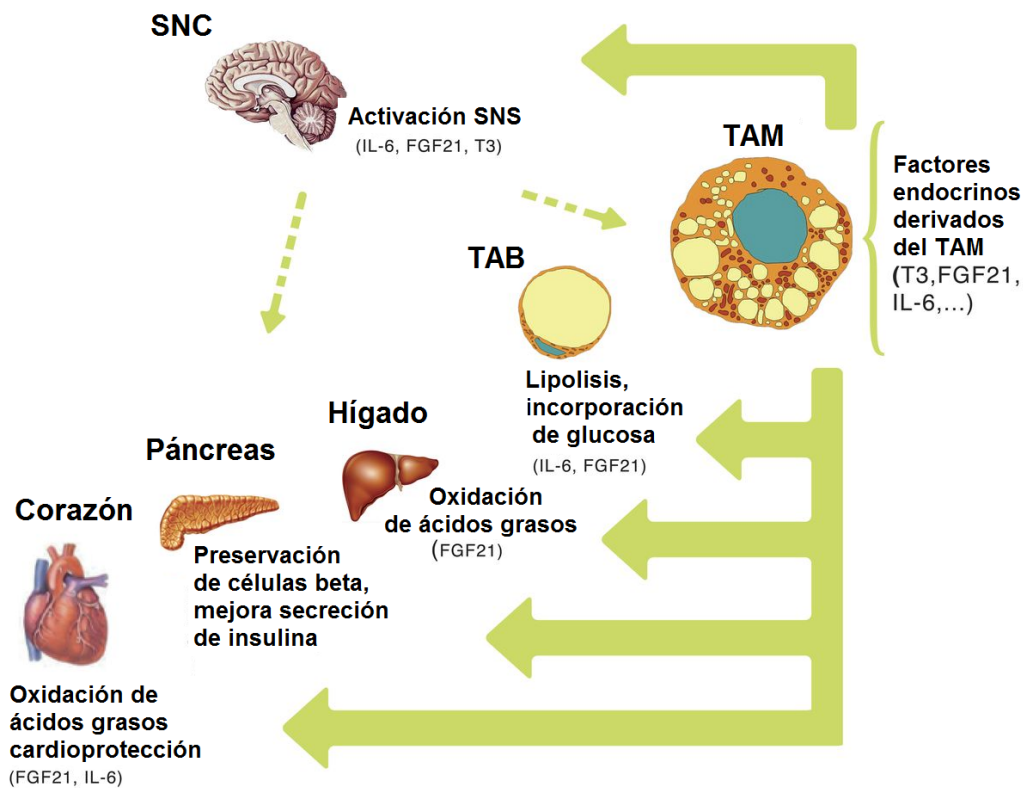


Figura 3. **Misión de los factores endocrinos liberados por el TAM en un diálogo entre órganos.** Los factores endocrinos liberados por el TAM pueden señalar en el sistema nervioso central (SNC) y en la periferia. Alguno de estos factores (IL-6 y FGF21) induce procesos que se asocian con el consumo de energía metabólica y con la provisión de sustratos combustibles para la termogénesis. Así, la IL-6 promueve la lipólisis en el TAB, el FGF21 induce la oxidación de ácidos grasos en hígado y el FGF21 promueve la cardioprotección y la oxidación de ácidos grasos en corazón. En páncreas, el FGF21 mejora la función de las células β , y la IL-6 mejora la secreción de insulina. Los factores endocrinos liberados por el TAM pueden afectar al metabolismo total actuando directamente sobre los órganos periféricos e indirectamente a través del SNC para producir posteriores efectos sistémicos. Por ejemplo, la acción central del FGF21 eleva el ritmo metabólico, y la acción de la IL-6 sobre el SNC conduce a un incremento en la actividad del TAM a través de procesos dependientes del sistema nervioso simpático (SNS). La hormona tiroidea se sabe que también estimula la actividad, mediada por el SNS, del TAM. Además, la actividad simpática producida por el SNC en respuesta a estímulos externos (alimentos, temperatura) e internos es probable que controlen la liberación de factores endocrinos por el TAM, cerrando así un bucle regulador *feedback*. IL, interleuquina; FGF, factor del crecimiento de fibroblastos; SNC, sistema nervioso central; SNS, sistema nervioso simpático; TAM, tejido adiposo marrón; T3, triyodotironina. (Villaroya J et al, 2013 modificado)

5. CONCLUSIONES

Los carbohidratos consumidos en cantidades superiores a la demanda energética del organismo y por encima de la capacidad que tiene el hígado de almacenarlos en forma de glucógeno, se convierten en ácidos grasos para su almacenaje en forma de triacil-glicéridos. El tejido adiposo blanco es el tejido primario que se encarga de almacenar la grasa que le llega procedente del hígado.

La alteración de la lipogénesis *de novo* en los tejidos lipogénicos, hígado y tejido adiposo, se observa en diversas enfermedades metabólicas, que incluyen la obesidad, el hígado graso no alcohólico y el síndrome metabólico. Se sabe que la lipogénesis *de novo* se encuentra exacerbada en tejidos cancerosos, en células infectadas con virus, etc. Estas observaciones sugieren que los inhibidores de las vías que conducen a la lipogénesis *de novo* pueden ser utilizados en terapéutica.

Una de las áreas más prometedoras en la terapéutica de la obesidad y la diabetes tipo 2, se centra en la activación de las vías del gasto de energía. El tejido adiposo marrón es un objetivo particular para incrementar este gasto, dada la capacidad que posee de transformar la energía química en calor. Recientemente se ha avanzado mucho en el conocimiento de un tejido adiposo termogénico inducible, el tejido adiposo *beige*. El conocimiento más profundo de los procesos moleculares implicados en el desarrollo y función de estas células termogénicas, puede proporcionar nuevas terapias para combatir la obesidad, la diabetes y otras enfermedades metabólicas.

Como el tejido adiposo marrón ayuda a quemar grasas y a producir calor corporal a partir de la energía obtenida en la degradación de las grasas, los adipocitos marrones y los *beige* son motivo, en la actualidad, de intensas investigaciones que buscan una diana terapéutica para tratar la obesidad. Sin embargo, los mecanismos moleculares que regulan el funcionamiento de estas células aún no se conocen bien y todavía hay que profundizar mucho más en la investigación.

Ejemplos de agentes desacoplantes mitocondriales son las soluciones hipotónicas, los detergentes, las sustancias de naturaleza ácida débil y permeables a través de las membranas, el 2,4-dinitrofenol, NH_4 , los ionóforos que despolarizan las membranas, etc. Alguno de estos factores presenta gran toxicidad, lo que hace que su utilización terapéutica se encuentre en la actualidad en estudio.

Para concluir, UCP1 es un excelente objetivo para luchar contra la diabetes y para disminuir la masa grasa del organismo, con la mejora simultánea del metabolismo total. UCP1 regula negativamente el equilibrio energético al elevar el gasto de energía. El tejido adiposo marrón secreta diversas batoquinas que permiten la comunicación entre órganos. Finalmente, UCP1 es fácilmente inducible mediante la exposición al frío, con el resultado de efectos beneficiosos. El encontrar una molécula con tanta eficiencia como el $\beta 3$ agonista en roedores sería de considerable relevancia terapéutica para el tratamiento de la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 en humanos

BIBLIOGRAFÍA

CANNON, B. & NEDERGAARD, J. (2004). Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiol. Rev.*, 84, 277-359.

CHONDRONIKOLA, M.; VOLPI, E.; BØRSHEIM, E.; PORTER, C.; ANNAMALAI, P.; ENERBÄCK, S.; LIDELL, M.E.; SARAF, M.K.; LABBE, S.M.; HURREN, N.M.; YFANTI, C.; CHAO, T.; ANDERSEN, C.R.; CESANI, F.; HAWKINS, H. & SIDOSSIS, L.S. (2014). Brown adipose tissue improves whole body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes*, 63, 4089-4099.

- HARMS, M. & SEALE, P. (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature Medicine* 19, 1252-1263.
- KOZAK, L.P. & KOZA, A.R. (2008). UCP1: its involvement and utility in obesity. *Intern J Obesity* 12, 532-538.
- NICHOLLS, D.G. & LOCKE, R.M. (1994). Thermogenic mechanisms in Brown adipose tissue. *Physiol. Rev.*, 64, 1-64.
- PARK, A.; KIM, W.K. & BAE, K.H. (2014). Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World J. Stem Cells*, 6, 33-42.
- POHER, A.L.; ALTIRRIBA, J.; VEYRAT-DUREBEX, C. & ROHNER-JENRENAUD, F. (2015). Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. *Front. Physiol.* 6 [4], 1-9. Disponible en <file:///C:/Users/user/Downloads/fphys-06-00004.pdf>. Consultado en 11/11/2015.
- SCHNEIDER, E.D. & SAGAN, D. (2005). INTO THE COOL. ENERGY FLOW, THERMODYNAMICS, AND LIFE. Chicago: University of Chicago Press.
- TOWNSEND, K.L. & TSENG, Y.H. (2014). Brown fat fuel utilization and thermogenesis. *Trends Endocrinol. Metab.*, 25, 168-177.
- VILLARROYA, F. (2012). Irisin, turning up to heat. *Cell. Metab.*, 15, 277-278.
- VILLARROYA, J.; CEREIJO, R. & VILLARROYA, F. (2013). An endocrine role for brown adipose tissue? *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, 305 [5]. Disponible en: <http://ajpendo.physiology.org/content/305/5/E567.long>. Consultado el 11/11/2015.
- WU, J.; COHEN, P.; SPIEGELMAN, B.M. (2013). Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev.* 27, 234-250.