

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)

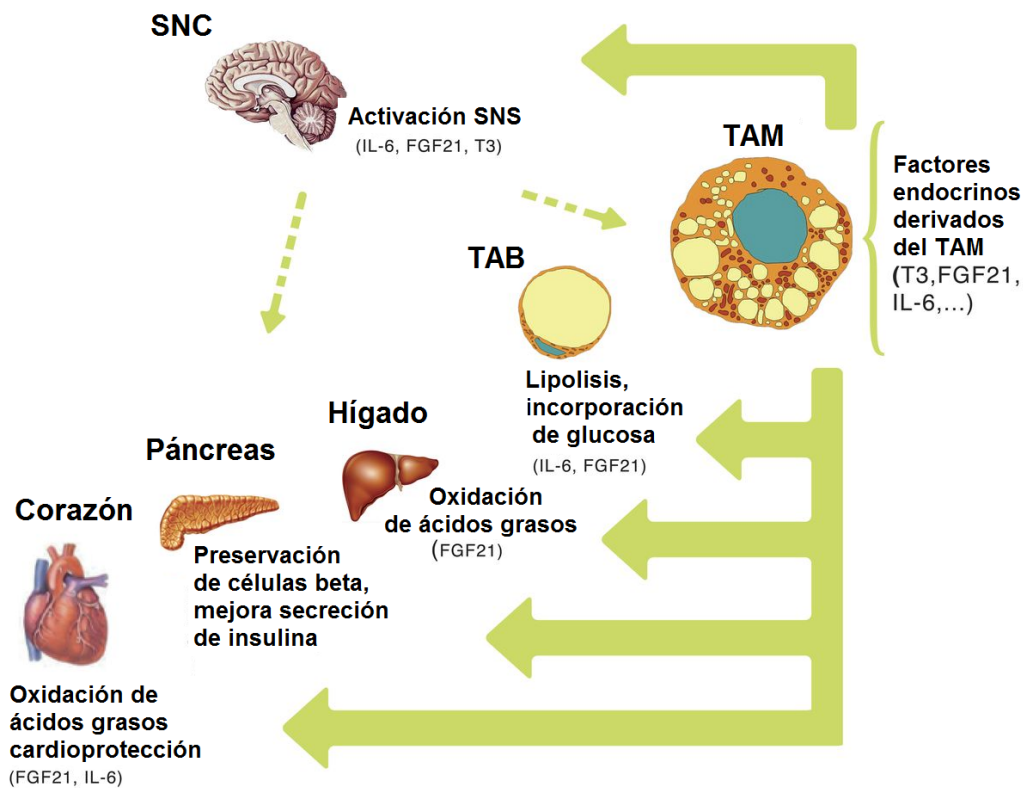


Figura 3. **Misión de los factores endocrinos liberados por el TAM en un diálogo entre órganos.** Los factores endocrinos liberados por el TAM pueden señalar en el sistema nervioso central (SNC) y en la periferia. Alguno de estos factores (IL-6 y FGF21) induce procesos que se asocian con el consumo de 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.