

Grado en Biología

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Revisión bibliográfica: Características da graxa parda e a súa relación coa obesidade

Revisión bibliográfica: Características de la grasa parda y su relación con la obesidad

Literature review: Characteristics of fat and its relationship with obesity

Ángela Otero Felpete

Julio, 2019

Director Académico: Antonio Manuel Castro Castro

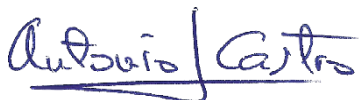
TRABAJO FIN DE GRADO

D. Antonio Manuel Castro Castro, Profesor Titular de Universidad en el Departamento de Biología de la Universidad de A Coruña,

INFORMA,

Que el presente Trabajo de Fin de Grado presentado por Ángela Otero Felpete y con título “Revisión bibliográfica: Características de la grasa parda y su relación con la obesidad ” ha sido realizado bajo mi dirección y, considerándolo finalizado, autorizo su envío y presentación al tribunal calificador correspondiente.

Y, para que así conste, expido el presente informe en A Coruña a 17 de julio de 2019.



Fdo. Antonio Manuel Castro Castro.

Índice

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Obesidad.....	3
1.2. El tejido adiposo.....	4
1.3. La adipogénesis.....	8
2. OBJETIVOS	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
4.1. Termogénesis.....	12
4.1.1. El ácido ursólico y su papel en la termogénesis.....	13
4.2. Transdiferenciación	15
4.2.1. Efectos de la capsaicina.....	15
5. CONCLUSIONES	17
6. BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

La obesidad es una epidemia mundial que afecta a personas de todas las edades. Provoca graves problemas de salud tales como enfermedades coronarias y cerebrovasculares, diabetes mellitus e hipertensión arterial e, incluso, puede causar la muerte. Esta dolencia se produce por un aumento en el almacenaje de lípidos por los adipocitos como resultado de un desequilibrio energético. Estas células encargadas de almacenar grasas constituyen el tejido adiposo. Existen dos tipos de tejido graso: la grasa blanca y la grasa parda. El tejido adiposo blanco es muy abundante y se encuentra ampliamente distribuido por el organismo interviniendo fundamentalmente en la reserva energética. Las células del tejido adiposo pardo son más pequeñas que las del tejido adiposo blanco y su citoplasma contiene numerosas gotitas lipídicas de pequeño tamaño (multilocular), a diferencia del adipocito blanco que posee una única gota lipídica de gran tamaño (unilocular). También presentan abundantes mitocondrias con crestas muy juntas que generan calor (termogénesis), interviniendo en la reserva energética del organismo. En esta revisión se analiza las características biológicas del tejido adiposo pardo y su relación con la obesidad, y puesto que su actividad conduce a un mayor gasto energético, este podría ser utilizado como diana para restablecer el equilibrio entre calorías gastadas y consumidas, y, de esta forma, tratar farmacológicamente la obesidad.

Palabras clave: obesidad, tejido adiposo, grasa parda, balance energético, termogénesis, enfermedades metabólicas.

RESUMO

A obesidade é unha epidemia mundial que afecta a persoas de tódalas idades. Provoca graves problemas de saúde tales como enfermidades coronarias e cerebrovasculares, diabetes mellitus e hipertensión arterial e, inclusive, pode causar a morte. Esta doenza prodúcese por un aumento no almacenamento de lípidos polos adipocitos como resultado dun desequilibrio enerxético. Estas células encargadas de almacenar graxa constitúen o tecido adiposo. Existen dous tipos de tecido graxo: a graxa branca e a graxa parda. O tecido adiposo branco é moi abundante e atópase amplamente distribuído polo organismo interviñendo fundamentalmente na reserva enerxética. As células do tecido adiposo pardo son máis pequenas que as do tecido adiposo branco e o seu

citoplasma contén numerosas gotiñas lipídicas de pequeno tamaño (multilocular), a diferencia do adipocito branco que posúe unha única gota lipídica de un gran tamaño (unilocular). Tamén presenta abundantes mitocondrias con crestas moi xuntas que xeran calor (termoxénese), intervindo na reserva enerxética do organismo. Nesta revisión analízanse as características biolóxicas do tecido adiposo pardo e a súa relación coa obesidade e posto que a súa actividade conduce a un maior gasto enerxético, este podería ser utilizado como unha diana para restablecer o equilibrio entre as calorías gastadas e consumidas, e, de esta forma, tratar farmacolóxicamente a obesidade.

Palabras clave: obesidade, tecido adiposo, graxa parda, balance enerxético, termoxénese, enfermidades metabólicas.

SUMMARY

Obesity is a global epidemic that affects people of all ages. It causes serious health problems such as coronary and cerebrovascular diseases, diabetes mellitus and high blood pressure and can even cause death. This condition is caused by an increase in lipid storage by adipocytes as a result of an energy imbalance. These cells responsible for storing fat are a variety of connective tissue. There are two types of fatty tissue: white fat and brown fat. The white adipose tissue is very abundant and is located all throughout the body intervening primarily in the energy reserve. The cells of brown adipose tissue are smaller than those of white adipose tissue and their cytoplasm contains numerous small lipid droplets (multilocular) as opposed to the white adipocyte that has a single large lipid droplet (unilocular). They also have abundant mitochondria with very close crista ridges that generate heat (thermogenesis) intervening in the body's energy reserve. In this review analyzes the biologically characteristics of brown adipose tissue and its relationship with obesity, and because of its activity leads to greater energy expenditure, so it could be used to restore the balance between calories burned and consumed, and, this can lead to a pharmacology treatment of obesity.

Keywords: obesity, adipose tissue, brown fat, energy balance, thermogenesis, metabolic diseases.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por el aumento del almacenaje de la grasa corporal (Tsigos *et al.*, 2008). Se produce por un desequilibrio energético entre calorías gastadas y consumidas hacia una mayor ingesta de energía sobre el gasto. Kuryszko *et al.* (2016) definen la obesidad como una enfermedad sistémica causada por un trastorno de la homeostasis en la transformación de energía que conlleva un aumento en la cantidad de grasa corporal. Esta acumulación de grasa se ve favorecida cuando se da una canalización preferente de los nutrientes hacia el tejido adiposo, en detrimento del músculo y otros tejidos, en los que el destino más inmediato es la oxidación (Palou *et al.*, 2004). Se caracteriza clínicamente por un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m².

Actualmente, se observa un preocupante incremento en la prevalencia del aumento de peso y de la obesidad en la población mundial, donde los factores ambientales-nutricionales y genéticos participan en el desarrollo de la pandemia (Sánchez-Muñoz *et al.*, 2005). Según datos obtenidos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad casi se ha triplicado desde 1975 a 2016. En el 2016, el 39% de los adultos de 18 años tenían sobrepeso y el 13% eran obesos. Estos porcentajes se corresponden con más de 1900 millones de adultos con sobrepeso de los cuales más de 650 millones eran obesos. Esta problemática no afecta sólo a adultos, sino que, en 2016, 5 millones de niños menores de 5 años también padecían esta enfermedad, así como más de 340 millones de niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 5 y los 19 años. La frecuencia de obesidad en la población adulta española aumentó en términos absolutos en un 3,8% (2% en mujeres y 5,7% en hombres) desde 2001 a 2011/2012 (Gutiérrez-Fisac *et al.*, 2013).

Esta enfermedad se consideraba una dolencia propia de los países con poder adquisitivo, pero actualmente está aumentando en los países cuyos ingresos son bajos, particularmente en entornos urbanos. Según datos de la OMS, en África, el número de niños menores de 5 años con sobrepeso ha aumentado casi un 50% desde el año 2000. En 2016, alrededor de la mitad de los menores de cinco años con sobrepeso u obesidad vivían en Asia.

Estos trastornos de salud son muy graves y se estima que provocan 1 de cada 13 muertes al año en la Unión Europea. También causan más de 1 millón de fallecimientos y más de 12 millones de personas enfermas cada año. Además, son responsables de aproximadamente el 80% de los casos de diabetes tipo 2, el 35% de cardiopatía isquémica y el 55% de las enfermedades hipertensivas en adultos en Europa (Tsigos *et al.*, 2008).

1.2. El tejido adiposo

Todos los eucariotas, desde la levadura hasta el hombre, pueden almacenar calorías en forma de gotitas de lípidos, pero solo los vertebrados tienen células especializadas que se conocen como adipocitos (Ottaviani *et al.*, 2011). El tejido adiposo, resultado de la acumulación de adipocitos, representa una variedad de tejido conectivo. El tejido conectivo es el mayor constituyente tisular del organismo. En este tejido existe un predominio de sustancia intercelular (matriz extracelular), por lo que las células se encuentran muy separadas unas de otras y, a diferencia de otros tejidos, existe una gran diversidad celular (Alicia-Brusco *et al.*, 2014). Las células del tejido conectivo derivan principalmente de células mesenquimáticas que se originan del mesodermo y de las crestas neurales. Las células del ectodermo y del endodermo también pueden participar en su origen.

El tejido adiposo está formado por células que están especializadas en la síntesis y el almacenamiento de lípidos, principalmente de triglicéridos (Alicia-Brusco *et al.*, 2014). Los lípidos son los más adecuados para su almacenamiento debido a su poco peso y a que ocupan menos volumen por unidad de caloría de energía química almacenada, frente a los carbohidratos y proteínas. Tradicionalmente, los adipocitos se han dividido en dos tipos: los adipocitos uniloculares o blancos, que forman la mayor parte del tejido graso en la mayoría de los animales, y los adipocitos multiloculares o pardos (Rosen y Spiegelman, 2014). En los últimos años, se identificó un tercer tipo de adipocito, denominado “beige” o “brite” (Keipert y Jastroch, 2014).

Los adipocitos “beige” proceden de la diferenciación del adipocito blanco y están dispersos en el tejido adiposo blanco (TAB). Su aparición se debe a la exposición al frío y requiere una nueva adipogénesis (Wang *et al.*, 2013). Al igual que los adipocitos marrones expresan la proteína desacoplante UCP-1. El origen evolutivo del tejido adiposo “beige” parece ser diferente de la del tejido adiposo

marrón (TAM) clásico, que se desarrolla a partir de una población mesodérmica caracterizada por la expresión de los marcadores de linaje muscular *Myf5* y *Pax7* (Figura 1). El músculo esquelético surge a partir de *Myf5*⁺ por lo que comparten un mismo origen celular. Por el contrario, los adipocitos blancos no surgen de *Myf* y *Pax* y por lo tanto no tienen un origen miógeno.

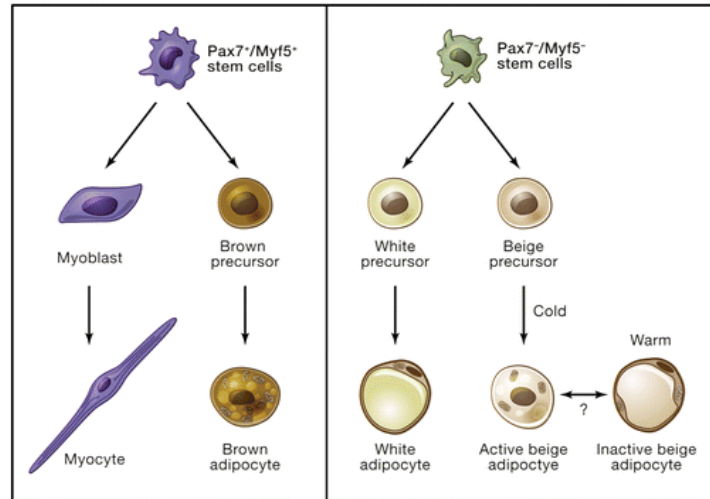


Figura 1. Distintos orígenes de desarrollo de los adipocitos marrón, blanco y “beige”. Imagen procedente de Sampath *et al.*, 2016.

La grasa blanca contiene células con aspecto globoso y el núcleo de cromatina densa desplazado hacia la periferia (Figura 2). Es muy abundante y se encuentra ampliamente distribuida por el organismo. Interviene fundamentalmente en la reserva energética, el sostén y el amortiguamiento de golpes y provee los caracteres sexuales secundarios que diferencian al hombre y a la mujer (Alicia-Brusco *et al.*, 2014). Tradicionalmente se consideraba al TAB un tejido poco activo, pero hoy se sabe que es altamente dinámico sintetizando y excretando numerosos factores, no sólo lipídicos sino también proteicos, que intervienen en la regulación de un amplio rango de procesos fisiológicos y metabólicos (Ràfols, 2014). Produce y secreta diversas sustancias como las adipocitoquinas, entre las que se encuentra el factor de necrosis tumoral alfa, la leptina, la resistina, la adiponectina, y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), entre otras (Arroyo y Pérez, 2014). Por ello, el tejido adiposo se considera un tejido endocrino.

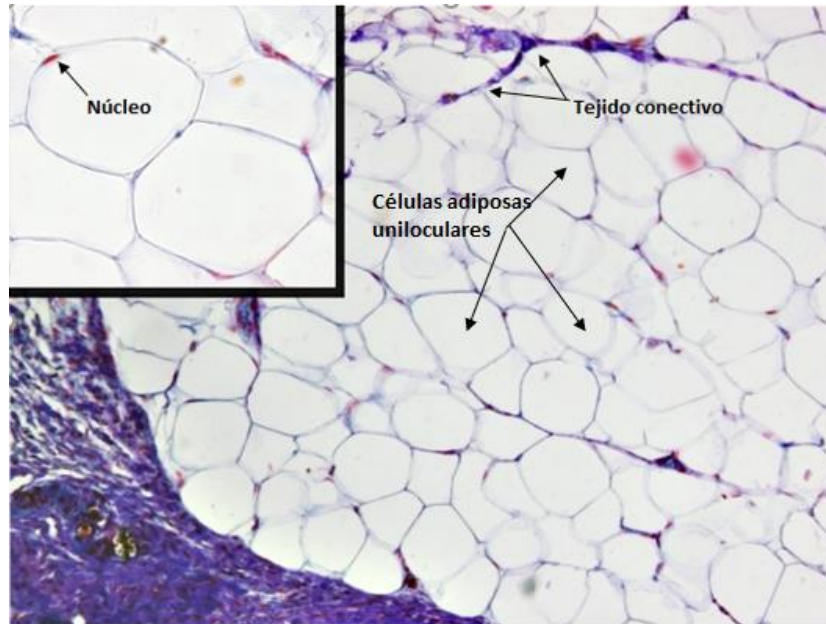


Figura 2. Tejido adiposo blanco del intestino de *Mus musculus* (ratón). Imagen procedente de la página web del Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud (Universidad de Vigo), 2018. Editada por la autora.

En contraste con el tejido adiposo blanco, que no solo almacena energía en forma de triglicéridos, sino que también es reconocido como un importante órgano endocrino e inmune, el tejido adiposo marrón está especializado en el gasto energético (Townsend y Tseng, 2012). Interviene, asimismo, en la termorregulación, siendo muy abundante en los animales que hibernan, aunque también está presente en los animales que no hibernan en los que sirve igualmente como fuente de calor.

Los adipocitos pardos presentan un núcleo más o menos central, redondo y de comatina laxa y numerosas gotitas lípidicas de pequeño tamaño (Figura 3). Su nombre se debe al color amarronado que adquiere este tejido debido a su rica vascularización y a la gran cantidad de citocromos presentes en sus numerosas mitocondrias (Figura 4), de gran tamaño y con crestas muy juntas, careciendo asimismo de partículas F1 (Alicia-Brusco *et al.*, 2014). El adipocito pardo presenta un aparato del Golgi poco desarrollado, y pequeñas cantidades de retículo endoplasmático rugoso y liso (Ross y Pawlina, 2011).

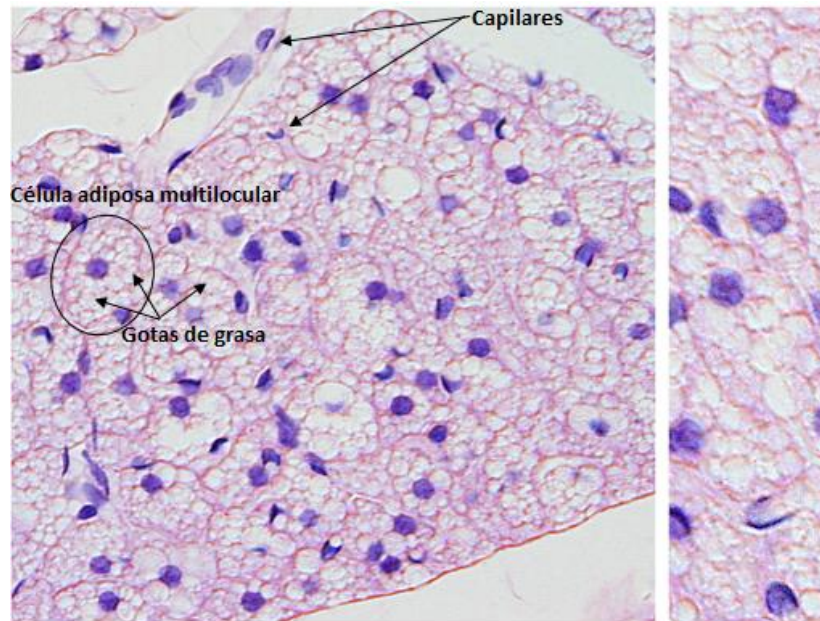


Figura 3. Tejido adiposo pardo perirrenal de *Mus musculus* (ratón). Imagen procedente de la página web del Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud (Universidad de Vigo), 2018. Editada por la autora.

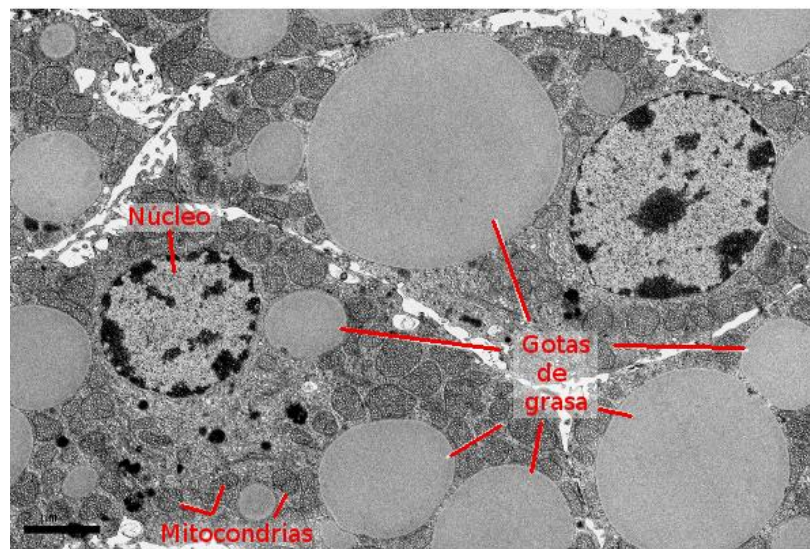


Figura 4. Tejido adiposo marrón al microscopio electrónico de transmisión. Imagen procedente de la página web del Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud (Universidad de Vigo), 2018.

La grasa blanca se localiza en diferentes partes del cuerpo: en la hipodermis, en la glándula mamaria, en el omento mayor, en los mesenterios, en el espacio retroperitoneal, en el pericardio visceral, en las órbitas y en la cavidad medular ósea (Figura 5).

La grasa parda abunda particularmente en el neonato (Figura 5), lo que ayuda a protegerlo de la gran pérdida de calor que se produce como resultado de la desfavorable relación entre su superficie y su masa, y evita la hipotermia mortal

(Ross y Pawlina, 2011). Su cantidad disminuye poco a poco a medida que el cuerpo crece, excepto alrededor de los riñones, las glándulas suprarrenales y los grandes vasos, y en regiones de cuello (cervical profunda y supraclavicular), del dorso (interescapular y paravertebral) y del tórax (mediastino) (Ross y Pawlina, 2011). En roedores el TAM es especialmente abundante en el periodo perinatal, persistiendo durante la vida adulta. Tanto en humanos como en roedores se ha observado que con la edad, los depósitos de TAM van siendo reemplazados por TAB (Ràfols, 2014). En los ratones, los depósitos de TAM se forman durante la embriogénesis antes que otros depósitos adiposos, proporcionando a los recién nacidos una capacidad crítica para la termogénesis sin temblores y les permite aclimatarse en el frío (Wang y Seale, 2016).

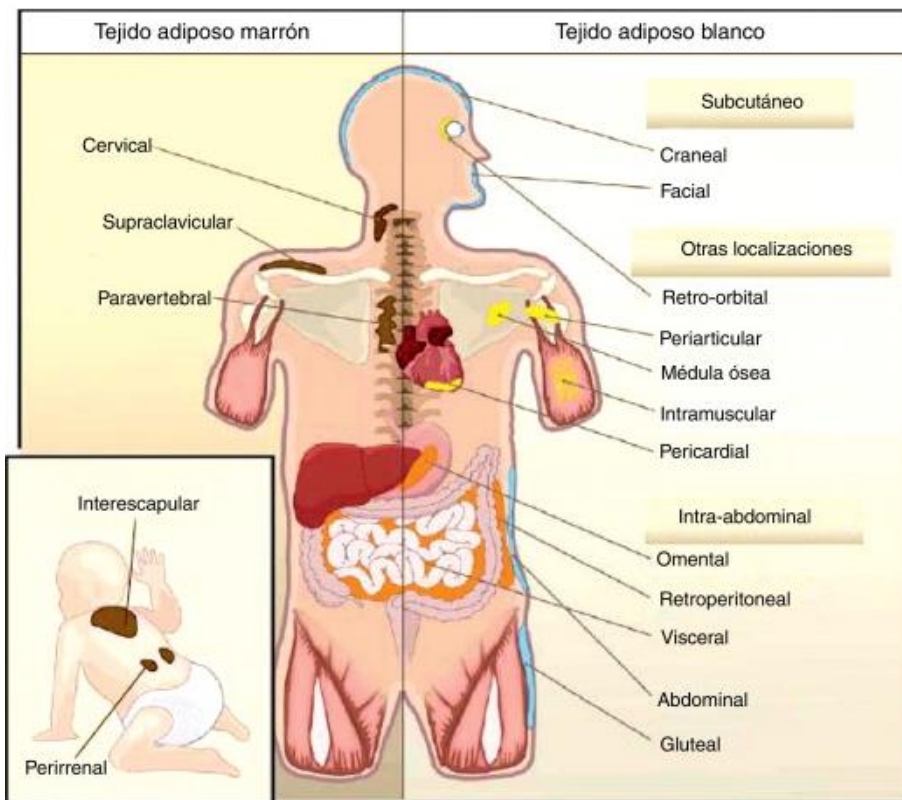


Figura 5. Distribución del tejido adiposo blanco y marrón en el cuerpo humano. Imagen procedente de Ràfols, 2014.

1.3. La adipogénesis

Durante el desarrollo embrionario, los adipocitos blancos se forman a partir de las células madre mesenquimatosas perivasculares indiferenciadas siendo el complejo PPAR γ /RXR (Figura 6) el que induce la maduración de los lipoblastos (adipoblastos) tempranos o preadipocitos hacia células adiposas del tejido

adiposo blanco por lo que se considera a este complejo como un regulador de tipo “interruptor maestro” en la diferenciación de los adipocitos blancos (Ross y Pawlina, 2011).

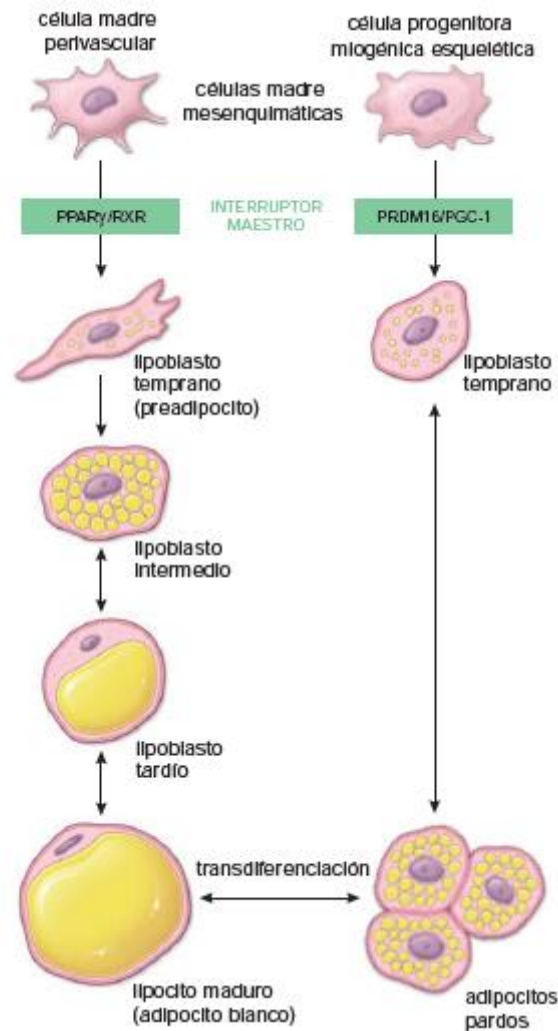


Figura 6. Diferenciación de un adipocito blanco y de un adipocito pardo. Imagen procedente de Ross y Pawlina, 2011.

Los adipocitos pardos se originan a partir de células progenitoras miogénicas esqueléticas comunes y mediante la expresión de los factores de transcripción PRDM16/PGC-1 (Figura 6). Estas células se diferenciarán a lipoblastos tempranos destinados a seguir el desarrollo del linaje de los adipocitos pardos (Ross y Pawlina, 2011).

El coactivador de PPARγ 1α (PGC-1α) es un regulador transcripcional de la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo (Piccinin *et al.*, 2019). La supresión de C/EBPα con un tratamiento con antisentidos provoca la inhibición en la diferenciación terminal de los adipocitos (Moreno y Martínez, 2002). La

expresión de PPAR γ es anterior a la inducción de C/EBP α en la cascada de procesos que concluyen con la diferenciación de los adipocitos. PPAR γ induce la apoptosis en adipocitos de gran tamaño y en los pequeños aumenta la proliferación (Hita *et al.*, 2002). PPAR γ es necesario tanto para la diferenciación de los adipocitos como para el mantenimiento de la diferenciación (Figura 7) (Ràfols, 2014).

La expresión de la proteína PRDM16 induce la diferenciación de la célula en adipocito marrón, y su silenciamiento, a célula muscular (Figura 7) (Seale *et al.*, 2007).

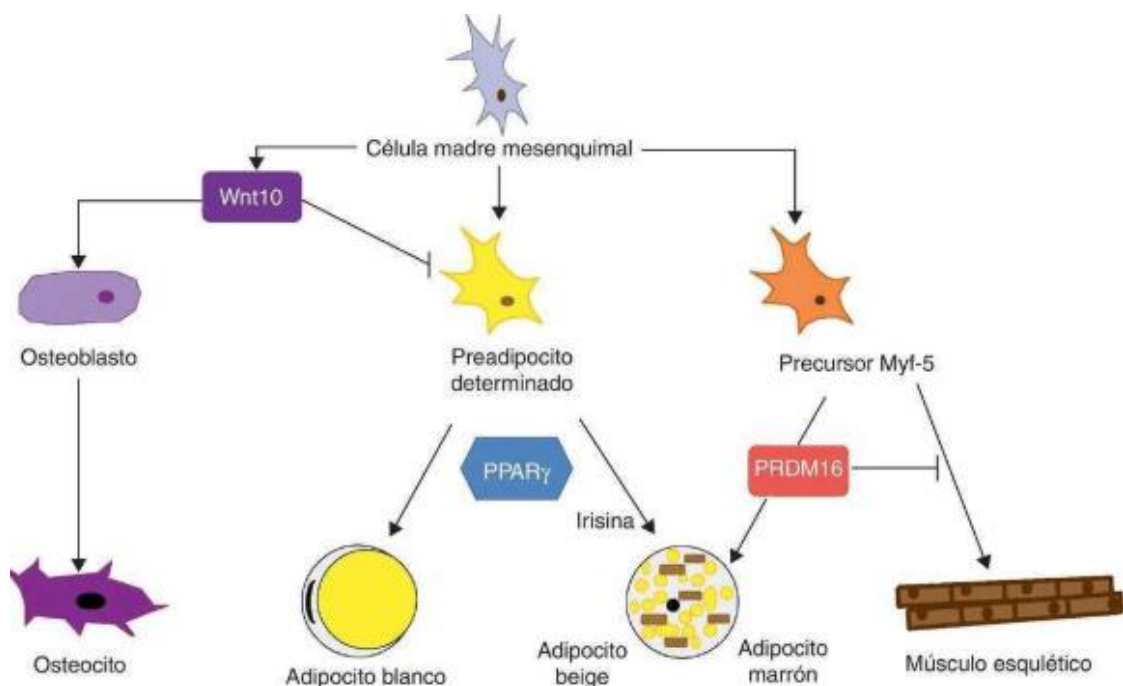


Figura 7. Diferenciación de una célula mesenquimal en diferentes tipos celulares. Procedente de Ràfols, 2014.

La expresión del ARNm del PPAR γ en el tejido adiposo es inducido por la insulina y por los glucocorticoides, estando su expresión en humanos modulada por el consumo energético y por el incremento de la grasa, lo que sugiere que el PPAR γ podría participar en la patogénesis de la obesidad (Hita *et al.*, 2002).

2. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- Realizar una revisión bibliográfica de las características biológicas y fisiológicas del tejido adiposo pardo.

- Analizar la relación entre este tejido y la obesidad, destacando su importancia como diana para tratar terapéuticamente la obesidad así como diferentes alternativas para llevarlo a cabo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda exhaustiva tanto en internet como en los fondos de la biblioteca de la Facultad Ciencias de la UDC. La información se obtuvo empleando las bases de datos PubMed y Scopus, y el buscador Google Scholar. Se hicieron 3 búsquedas, comenzando con una inicial más general y otras 2 más específicas (Figura 8).

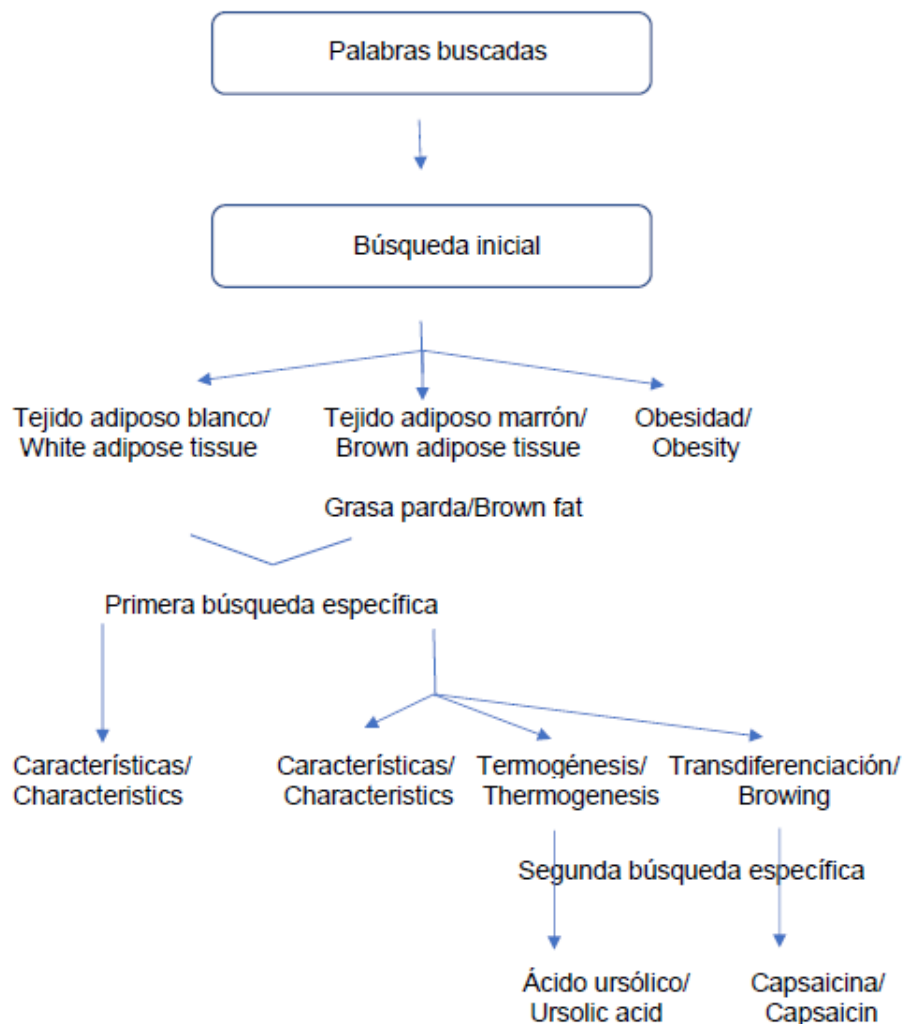


Figura 8. Esquema en el que se ilustra la búsqueda de información realizada y las palabras clave empleadas.

A la hora de seleccionar los dos compuestos de utilidad para el tratamiento farmacológico de la obesidad, se han descartado aquellos que provocasen efectos secundarios graves en el organismo. De esta forma, se seleccionó el ácido ursólico como compuesto para aumentar la termogénesis debido a que no se observaron efectos negativos, y la capsaicina como compuesto para fomentar la transdiferenciación ya que los efectos adversos que provoca son leves y/o moderados.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Termogénesis

A diferencia de la grasa blanca, el tejido adiposo marrón contiene la proteína desacoplante 1 (UCP1) o termogenina (Arroyo y Pérez, 2014). La UCP1 es una proteína pequeña, de 32 kDa, implicada en la termogénesis adaptativa (Zaninovich, 2001). En 1997 se descubrieron nuevas proteínas mitocondriales potencialmente desacoplantes (UCP2 y UCP3), que son homólogas a la UCP1 y que podrían ser mediadoras en la termogénesis adaptativa en los tejidos en donde se expresan (la UCP2 en muchos tejidos y la UCP3, selectivamente en TAM y músculo esquelético) (Palou *et al.*, 2004). La expresión de UCP1 es sensible a diversos factores que inducen su expresión tales como el ácido retinoico, forma acídica de la vitamina A, y los carotenoides con actividad de provitamina A, como el beta-caroteno (Palou *et al.*, 2004). La UCP está localizada en la membrana interna de la mitocondria y desacopla la respiración de la fosforilación oxidativa (producción de ATP). La UCP1 funciona como un transportador de protones desacoplando el ciclo de producción de ATP (Obregón, 2007) y, de esta forma, bloquea la ATP-sintetasa por lo que la energía es disipada en forma de calor. Los protones no pueden retornar desde el espacio intermembranal hacia la matriz mitocondrial junto con el gradiente sin pasar a través de la ATP-sintetasa (Ross y Pawlina, 2011).

Los ácidos grasos se oxidan y al hacerlo se produce un gran consumo de oxígeno que libera calor hacia la sangre (Alicia-Brusco *et al.*, 2014). Este fenómeno está estimulado por el sistema nervioso simpático. De esta forma, producen calor para aumentar la temperatura de la sangre que circula a través de la grasa parda en el momento de despertar de la hibernación y, también, para mantener la temperatura corporal durante la exposición al frío (Ross y Pawlina,

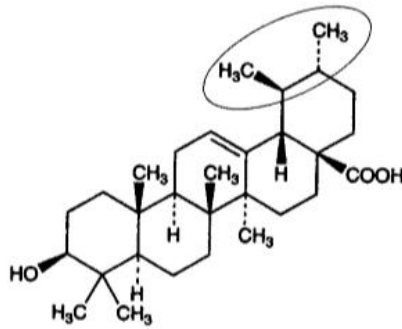
2011). Este tipo de producción de calor se conoce como termogénesis sin temblor.

La termogénesis está regulada por el sistema nervioso simpático y las hormonas, como la leptina y la norepinefrina, que pueden modular la homeostasis del cuerpo (Katashima *et al.*, 2017). La leptina es una proteína de 167 aminoácidos que es secretada por los adipocitos en una cantidad directamente proporcional a la masa de tejido adiposo, aunque también puede ser secretada por células inmunocompetentes y endoteliales (Sánchez-Muñoz *et al.*, 2005). El receptor de la leptina se expresa también en tejidos periféricos, incluyendo páncreas, tracto gastrointestinal, o el tejido adiposo blanco o marrón, sobre los que provoca efectos directos (Palou *et al.*, 2004). En humanos, defectos congénitos en la vía de la leptina (es decir, tanto la ausencia de leptina como de su receptor) están asociados con una obesidad mórbida cuya aparición es temprana, no obstante, esta situación causa muy pocos casos de obesidad humana (Palou *et al.*, 2004). En los obesos, la leptina se encuentra sobreexpresada ya que tienen mayor cantidad de tejido adiposo y es normal que desarrollen una resistencia a sus efectos.

El consumo de grasa, particularmente de ácidos grasos saturados, estimula las vías inflamatorias que conducen a una degradación de las señales termogénicas sensibilizadas por hormonas anorexigénicas o termogénicas, como la leptina, las hormonas tiroideas y el péptido similar al glucagón en el sistema nervioso central que posteriormente conduce a un aumento de la masa corporal (Katashima *et al.*, 2017). La alimentación como tal también resulta en la activación del tejido adiposo marrón y es que, una serie de dietas, en las que aparentemente todas ellas están caracterizadas por ser bajas en proteínas, resultan en un reclutamiento del tejido dependiente de la leptina (Cannon y Nedergaard, 2004).

4.1.1. El ácido ursólico y su papel en la termogénesis

El ácido ursólico (Figura 9) es un triterpenoide pentacíclico (un miembro de la familia de los ciclosqualenoide) que deriva de bayas, hojas, flores y frutos de plantas medicinales, tales como *Rosemarinus officinalis* (romero), *Eriobotrya japonica* (níspero), *Calluna vulgaris* (brezo), *Ocimum sanctum* (albahaca) y *Eugenia jumbolana* (Shishodia *et al.*, 2003). También está presente en las capas cerosas de las manzanas (Kunkel *et al.*, 2012).



Ursolic acid

(3β-hydroxy-urs-12-en-28-oic acid)

Figura 9. Estructura del ácido ursólico. Imagen procedente de Shishodia et al., 2003.

Kunkel et al. (2012) estudiaron el efecto del ácido ursólico en el músculo esquelético y sus resultados demostraron que aumenta la actividad de Akt en el tejido. Akt son un grupo de enzimas que participan en los procesos relacionados con el crecimiento celular. También incrementa la grasa parda y la proteína UCP1, un tejido que comparte orígenes con el músculo esquelético (Kunkel et al., 2012). Debido a este crecimiento de la grasa parda y de la proteína UCP1 se aumenta la termogénesis y con ello el gasto energético reduciendo la obesidad. No sólo vieron que aumenta la grasa parda, sino que también causa hipertrofia en el músculo esquelético y aumenta la capacidad de ejercicio. También observaron que el ácido ursólico redujo la grasa blanca interescapular e incrementó la grasa parda interescapular. Además, produce una mejor tolerancia a la glucosa y disminución de la esteatosis hepática.

Realizaron el estudio en ratones obesos inducidos por la dieta. Para ello, alimentaron a 6 ratones macho (C57BL/6) durante 6 semanas con una dieta rica en grasas suplementada con 0,14% de ácido ursólico. Tras examinar la fosforilación de Akt en estado de equilibrio, encontraron que el ácido ursólico había incrementado su fosforilación en más de dos veces. Obtuvieron resultados similares con 0,27% de ácido ursólico.

Este aumento de la grasa parda puede ser un efecto secundario de la reducción de la grasa blanca aislante, al aumento de la actividad simpática que se sabe que expande la grasa parda o a que el ácido ursólico actúa directamente sobre la grasa parda (Kunkel et al., 2012).

4.2. Transdiferenciación

Los adipocitos pueden sufrir transformaciones de blanco a pardo y de pardo a blanco como respuesta a las necesidades termógenas de un organismo (Ross y Pawlina, 2011) lo que se conoce como transdiferenciación. El frío y la actividad física son factores que inducen la transdiferenciación de blanco a pardo. El sistema nervioso central es sensible a las bajas temperaturas, lo que causa un incremento en la estimulación del sistema nervioso simpático noradrenérgico mientras que la estimulación por el ejercicio físico es más complicada e involucra la secreción de los péptidos auricular y ventricular en el miocardio que actúan sobre el riñón, lo que a su vez activa los factores de transcripción esenciales para la diferenciación de los adipocitos pardos (Ross y Pawlina, 2011). Existen otros activadores que incluyen la reprogramación de los genes del tejido adiposo. Este fenómeno abre nuevos caminos en la búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos contra la obesidad.

Ciertas señales ambientales, como el ejercicio, la exposición crónica al frío, los agonistas del receptor activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR γ) y los agonistas del receptor β -adrenérgico (β -AR) provocan la transformación de los adipocitos blancos a adipocitos “beige” (Fan *et al.*, 2019).

4.2.1. Efectos de la capsaicina

La capsaicina es un componente bioactivo que está presente en los chiles. Es un antagonista de TRPV1, un receptor que promueve el proceso de termogénesis. La familia TRPV en mamíferos está formada por 6 miembros que a su vez están divididos en 2 grupos según el grado de homología. Los receptores que reconocen estímulos térmicos son TRPV1, TRPV2, TRPV3 y TRPV4. TRPV1, en concreto, destaca por ser un sensor molecular del umbral de temperaturas nocivas para el organismo (Montiel, 2009). El bloqueo de TRPV1 causa un aumento en la temperatura corporal (hipertermia) en diferentes animales, desde roedores a primates, revelando la estrecha relación entre el papel de TRPV1 en el dolor y el mantenimiento de la temperatura corporal (Gavva, 2008). Existe una relación entre la ingesta de capsaicina y la regulación del peso corporal, donde los estudios indican que la capsaicina suprime el apetito y aumenta la termogénesis, así como el gasto de energía tanto en roedores como en humanos (Baboota *et al.*, 2014).

Baboota *et al.* (2014) realizaron un estudio en el que evaluaron el efecto antiadipogénico de la capsaicina durante la adipogénesis. Las pruebas fueron llevadas a cabo en ratones a los que se les administraron diferentes dosis de capsaicina (1, 10 y 100 μM).

Los resultados a 1 μM mostraron un aumento significativo de los niveles de expresión de TRPV1 en las células adiposas. Por el contrario, concentraciones de 100 μM de capsaicina, revelaron que la expresión de TRPV1 se redujo significativamente en comparación con los adipocitos control.

La capsaicina inhibe la adipogénesis al activar PPAR γ de forma que se induce el fenotipo "beige" en las células 3T3-L1 (Figura 10). La línea de fibroblastos 3T3-L1 es una línea celular de preadipocitos comprometida a diferenciarse y que deriva de células embrionarias de ratón (Clavijo *et al.*, 2007).

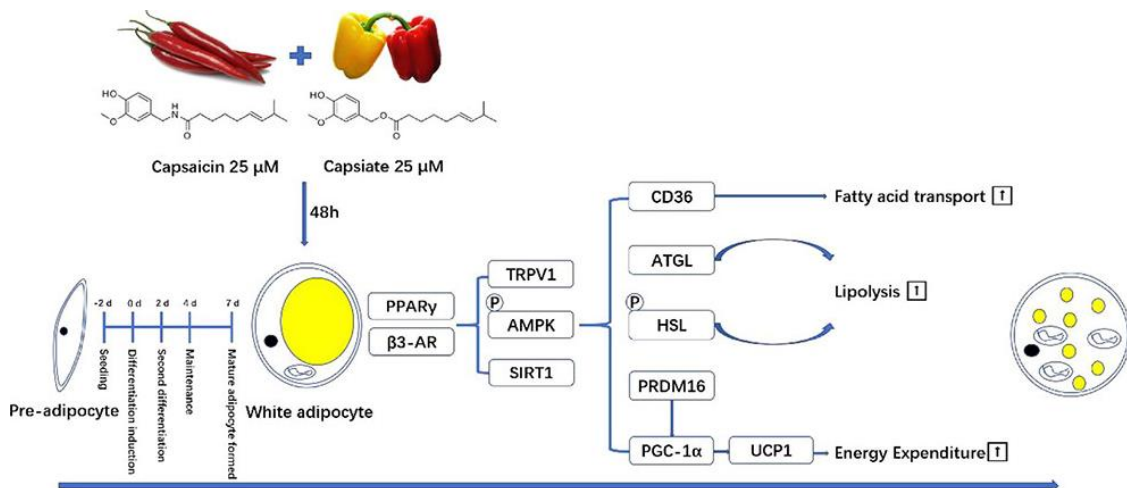


Figura 10. Inhibición de la adipogénesis por parte de la capsaicina y el capsiato. Imagen procedente de Fan *et al.*, 2019.

La capsaicina tiene el inconveniente de provocar efectos secundarios gastrointestinales por lo que el capsiato, que provoca una menor irritabilidad, sería una mejor opción si su proceso de extracción no fuese tan costoso y complejo (Fan *et al.*, 2019).

5. CONCLUSIONES

La revisión bibliográfica realizada sobre las características del tejido adiposo pardo y su relación con la obesidad ha permitido extraer las siguientes conclusiones:

- Debido a que presenta la proteína UCP1 y numerosas crestas mitocondriales, el tejido adiposo pardo tiene la capacidad para liberar energía en forma de calor (termogénesis), con lo que podría tratarse terapéuticamente la obesidad con sustancias como el ácido ursólico. Compuesto que está demostrado que aumenta la grasa parda y la proteína UCP1 y que, además, causa hipertrofia del músculo esquelético aumentando así la capacidad de ejercicio.
- Debido a la capacidad del tejido adiposo para transformarse de blanco a pardo, sustancias como la capsaicina, también podrían ser empleadas como tratamiento contra la obesidad. Compuesto que provoca la transformación de los adipocitos blancos en pardos, al activar al regulador transcripcional PPAR γ y de esta forma inhibir la adipogénesis. Con la ventaja de que a concentraciones de 1 μ M promueven la expresión de TVP1 en las células adiposas incrementando la termogénesis.

CONCLUSIONS

- Debido á presenza da proteína UCP1 e a numerosas crestas mitrocondriais, o tecido adiposo pardo ten a capacidade para liberar enerxía en forma de calor (termoxéneses) co que podería tratarse terapeuticamente a obesidade con substancias como o ácido ursólico. Composto que está demostrado que aumenta a graxa parda e a proteína UCP1 e que, ademáis, causa hipertrofia no músculo esquelético aumentando así a capacidade de exercicio.
- Debido á capacidade do tecido adiposo para transformarse de branco a pardo, substancias como a capsaicina, tamén poderían ser empregados como tratamento contra a obesidade. Composto que provoca a transformación dos adipocitos brancos en pardos, ao activar ao regulador transcripcional PPAR γ e de esta forma inhibir a adipoxénesis. Ca vantaxe de que a a concentracións de 1 μ M promoven a expresión de TVP1 nas células adiposas incrementando a termoxéneses.

CONCLUSIONS

- Because it presents UCP1 protein and mitochondrial ridge numbers, brown adipose tissue has the ability to release energy in the form of heat (thermogenesis), which could therapeutically treat obesity with substances such as ursolic acid. A compound that has been shown to increase brown fat and UCP1 protein, which also causes skeletal muscle hypertrophy, thus increasing exercise capacity.
- Due to the ability of adipose tissue to transform from white to brown, substances such as capsaicin could also be used as a treatment for obesity. Compound that causes the transformation of white adipocytes into browns, by activating the PPAR γ transcriptional regulator and in this way inhibiting adipogenesis. With the advantage that at concentrations of 1 μ M they promote the expression of TVP1 in fat cells, increasing thermogenesis.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Alicia-Brusco, H., López-Costa, J. J., y Fabián-Loidl, C. (2014). *Histología médico-práctica*. Barcelona: Elsevier.
- Arroyo, V., y Pérez, F. (2014). Tejido adiposo como órgano endocrino. *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*, 7(2), 56-59.
- Baboota, R. K., Singh, D. P., Sarma, S. M., Kaur, J., Sandhir, R., Boparai, R. K., Kondepudi, K. K. y Bishnoi, M. (2014). Capsaicin induces “brite” phenotype in differentiating 3T3-L1 preadipocytes. *PLoS One*, 9(7), e103093. doi: 10.1371/journal.pone.0103093.
- Cannon, B., y Nedergaard, J. A. N. (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews*, 84(1), 277-359.
- Clavijo, M. A., Gómez-Camargo, D., y Gómez-Alegría, C. (2007). Adipogénesis in vitro de células 3T3-L1. *Revista Med*, 15(2), 170-176.
- Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud (Universidad de Vigo), 2018. Atlas de histología vegetal y animal. Consultado el 25 de marzo de 2019 en https://mmegias.webs.uvigo.es/a-imagenes-grandes/adiposo_pardo.php.
- Fan, L., Xu, H., Yang, R., Zang, Y., Chen, J., y Qin, H. (2019). Combination of capsaicin and capsiate induces browning in 3T3-L1 white adipocytes via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ/β 3-adrenergic receptor signaling pathways. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(22), 6232-6240.
- Gavva, N. R. (2008). Body-temperature maintenance as the predominant function of the vanilloid receptor TRPV1. *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(11), 550-557.
- Gutiérrez-Fisac, J. L., Suárez, M., Neira, M., y Regidor, E. (2013). Tendencia de los principales factores de riesgo de enfermedades crónicas. España 2001-2011/12. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

- Hita, M. E., Bastidas, B. E., Ruiz, B. A., Godínez, S. A., y Panduro, A. (2002). Funciones endocrinas de la célula adiposa. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 10(1), 140-146.
- Katashima, C. K., Silva, V. R., Gomes, T. L., Pichard, C., y Pimentel, G. D. (2017). Ursolic acid and mechanisms of actions on adipose and muscle tissue: a systematic review. *Obesity Reviews*, 18(6), 700-711.
- Keipert, S., y Jastroch, M. (2014). Brite/beige fat and UCP1—is it thermogenesis?. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1837(7), 1075-1082.
- Kunkel, S. D., Elmore, C. J., Bongers, K. S., Ebert S. M., Fox, D. K., Dyle, M. C., Bullard, S. A., y Adams, C. M. (2012). Ursolic acid increases skeletal muscle and brown fat and decreases diet-induced obesity, glucose intolerance and fatty liver disease. *PLoS One*, 7(6), e39332.
- Kuryszko, J., Sławuta, P., y Sapikowski, G. (2016). Secretory function of adipose tissue. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 19(2), 441-446.
- Moreno-Aliaga, M. J., y Martínez, J. A. (2002). El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2002*; 25 Suppl 1,29-39.
- Montiel, A. F. (2009). Los canales de comunicación sensorial TRPs como dianas farmacológicas. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*.
- Obregón, M. J. (2007). Obesidad, termogénesis y hormonas tiroideas. *Revista Española de Obesidad 2007*; 5 (1): 27-38.
- Organización Mundial de la Salud (2018). Obesidad y sobrepeso. Consultado el 20 de marzo de 2019 en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Ottaviani, E., Malagoli, D., y Franceschi, C. (2011). The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. *General and Comparative Endocrinology*, 174(1), 1-4.
- Palou, A., Bonet, M. L., Picó, C., y Rodríguez, A. M. (2004). Nutrigenómica y obesidad. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 48(2), 36-48.

- Piccinin, E., Morgano, A., Peres, C., Contursi, A., Bertrand-Michel, J., Arconzo, M., Guillou, H., Villani, G., y Moschetta, A. (2019). PGC-1 α induced browning promotes involution and inhibits lactation in mammary glands. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1-15. doi: 10.1007/s00018-019-03160-y.
- Ràfols, M. E. (2014). Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinología y Nutrición*, 61(2), 100-112.
- Rosen, E. D., y Spiegelman, B. M. (2014). What we talk about when we talk about fat. *Cell*, 156(1-2), 20-44.
- Ross, M. H y Pawlina, W. (2004). Histología texto y atlas: Correlación con biología molecular y celular. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Sampath, S. C., Sampath, S. C., Bredella, M. A., Cypess, A. M., y Torriani, M. (2016). Imaging of brown adipose tissue: state of the art. *Radiology*, 280(1), 4-19.
- Sánchez-Muñoz, F., García-Macedo, R., Alarcón-Aguilar, F., y Cruz, M. (2005). Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gaceta Médica de México*, 141(6), 505-512.
- Seale, P., Kajimura, S., Yang, W., Chin, S., Rohas, L. M., Uldry, M., Tavernier, G., Langin, D., y Spiegelman, B. M. (2007). Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metabolism*, 6(1), 38-54.
- Shishodia, S., Majumdar, S., Banerjee, S., y Aggarwal, B. B. (2003). Ursolic acid inhibits nuclear factor- κ B activation induced by carcinogenic agents through suppression of I κ B α kinase and p65 phosphorylation: correlation with down-regulation of cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 9, and cyclin D1. *Cancer Research*, 63(15), 4375-4383.
- Townsend, K., y Tseng, Y. H. (2012). Brown adipose tissue: recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte*, 1(1), 13-24.
- Tsigos, C., Hainer, V., Basdevant, A., Finer, N., Fried, M., Mathus-Vliegen, E., Micic, D., Maislos, M., Roman, G., Schutz, Y., Toplak, H., Zahorska-Markiewicz, B. (2008). Management of obesity in adults: European clinical

practice guidelines. *Obesity Facts*, 1(2), 106-116. doi: 10.1159/000126822.

Wang, Q. A., Tao, C., Gupta, R. K., y Scherer, P. E. (2013). Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nature Medicine*, 19(10), 1338-1344.

Wang W., y Seale P. (2016). Control of brown and beige fat development. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17(11):691-702. doi: 10.1038/nrm.2016.96.

Zaninovich, A. A. (2001). Hormonas tiroideas, obesidad y termogénesis en grasa parda. *Medicina*, 61, 597-602.