

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**UNIDAD XOCHIMILCO**  
**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**  
**LICENCIATURA QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**PROYECTO:** Vías de señalización de lipogénesis y oxidación de ácidos grasos en  
obesidad

**ALUMNA:** Zeltzin Yanelly Segura Paniagua

**MATRÍCULA:** 2143023172

**ASESORA INTERNA:** Dra. Ana Laura Esquivel Campos

**No. ECONÓMICO:** 33148



**Fecha de inicio:** 15 de Junio de 2021

**Fecha de terminación** 15 de Diciembre de 2021

**Fecha de entrega:** Enero 2023

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	3
2. MARCO TEORICO .....	5
2.1 OBESIDAD .....	5
2.2 DIFERENCIACION DE ADIPOCITOS EN OBESIDAD .....	8
3. MECANISMOS ASOCIADOS A OBESIDAD .....	10
3.1 LIPOGÉNESIS.....	11
3.1.1 MODELOS QUE PERMITEN EVALUAR LIPOGÉNESIS .....	13
3.2 LIPÓLISIS .....	14
3.2.1 MODELOS QUE PERMITEN EVALUAR LIPÓLISIS.....	18
3.3 OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS .....	21
3.3.1 MODELOS QUE PERMITEN EVALUAR OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS.....	24
4. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LIPOGÉNESIS .....	28
5. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LIPOLÍISIS.....	31
6. VÍAS DE SAÑELIZACIÓN DE LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS .....	33
7. POSIBLES VÍAS DE INHIBICIÓN.....	35
8. DISCUSION.....	41
9. CONCLUSIONES .....	46
10. REFERENCIAS .....	46
11. RESUMEN .....	55

## 1. INTRODUCCIÓN

Según la OMS, la obesidad y sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa. La principal causa de estas enfermedades es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas en la alimentación y las gastadas. Este desequilibrio tiene especial relevancia en México y en el mundo debido a todos los problemas de salud que quienes la padecen pueden desarrollar. Entre ellas destacan las enfermedades cardiovasculares, los trastornos del aparato locomotor y algunos cánceres (1).

Existe una la relación estrecha entre la obesidad y múltiples enfermedades, esto le confiere características de una enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica, multideterminada por la interrelación entre lo genómico y lo ambiental, fenotípicamente expresada por un exceso de grasa corporal (en relación con la suficiencia del organismo para alojarla), que conlleva un mayor riesgo de morbimortalidad. Tal definición se representa en mayor medida como consideración clínica en lugar de una anatómica, sin dejar de tener en cuenta los indicadores antropométricos de riesgo que presenta (2).

Dado lo anterior es conveniente analizar los procesos que dan lugar a la síntesis de los ácidos grasos (lipogénesis), la oxidación de estos ácidos grasos, así como la diferenciación de adipocitos desde la perspectiva de la obesidad. Los tejidos adiposos, particularmente los tejidos adiposos blancos, representan el principal órgano de almacenamiento de energía. Estos tejidos son capaces de resguardar la energía extra consumida de los alimentos en forma de triglicéridos o grasas, que más tarde se movilizan para satisfacer las necesidades energéticas en estados tanto de ayuno como de ejercicio.

Mientras tanto, los tejidos adiposos también son órganos endocrinos importantes. Secretan conjuntos de adipocinas tales como la leptina y la adiponectina, y lipocinas como palmitoleato y ésteres de ácidos grasos hidroxilo, esto para modular el metabolismo sistémico de glucosa y lípidos. Por lo tanto, la disfunción de los tejidos adiposos constituye un papel fundamental en el desarrollo de la obesidad y las enfermedades asociadas a la misma, incluida la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, la enfermedad del hígado graso no alcohólico y

varios tipos de cáncer. Entonces, los estudios sobre estos tejidos brindarán oportunidades para combatir las enfermedades asociadas a la obesidad (3). Por el contrario, el proceso que da lugar a la utilización de estos ácidos grasos para obtener energía, es la oxidación de los mismos. Estos ácidos son movilizados desde los triacilglicéridos y son oxidados para satisfacer las necesidades de la célula y en conjunto las del organismo de un individuo, de esta manera se asocia la oxidación de ácidos grasos con la pérdida de peso, es decir, para obtener respuestas fisiológicas que permitan adaptarse al estímulo, en este caso, que se facilite el metabolismo energético de los ácidos grasos. Así, los mecanismos requeridos para este proceso metabólico son: activar a los ácidos grasos por el mecanismo de lipólisis, transportarlos vía torrente sanguíneo hacia el tejido muscular y por último su oxidación en las mitocondrias musculares. En esta investigación se busca tener la participación de otras respuestas para tratar obesidad a nivel de múltiples mecanismos como el aumento a la sensibilidad insulínica, modulación de la respuesta inmune y estimulación de los sistemas antioxidantes endógenos, modulados por la activación de la AMPK que se pueden evaluar en diferentes modelos celulares (4).

Para que sea posible proponer alguna alternativa sobre el tejido adiposo contra las complicaciones metabólicas de la obesidad, es indispensable conocer cómo funciona este tejido. El tejido adiposo es quien se encarga de controlar el metabolismo energético. Esta regulación se efectúa por medio de señales de carácter endocrino, paracrino y autocrino que permiten que el adipocito regule no solo su propio metabolismo, sino también el de otras células como las del cerebro, el hígado, el músculo o el páncreas. Las funciones del adipocito se pueden clasificar en tres rubros: en primer lugar, su participación en el metabolismo lipídico, que incluye el almacenamiento de triglicéridos y la liberación de ácidos grasos; en segundo lugar, el adipocito cataboliza triglicéridos para así poder liberar glicerol y ácidos grasos que participan en el metabolismo de la glucosa en el hígado y otros tejidos, y como tercer lugar, el hecho de que los adipocitos segregan adipocinas, que abarcan hormonas, citocinas y otros factores bioactivos los cuales poseen funciones biológicas específicas. En condiciones en que la masa de tejido adiposo

no es normal, se produce una desregulación de adipocinas. Por lo tanto, se puede decir que el tejido adiposo debe mantener su funcionalidad si o si, la cual se ve en gran medida afectada cuando un individuo padece obesidad (5).

Dado lo anteriormente descrito, es de suma importancia recopilar información la cual permita visualizar los posibles modelos in vivo e in vitro que están siendo factibles para el análisis de estas vías involucradas en la obesidad. De esta manera se pretende elucidar posibles implicaciones de mecanismos metabólicos inhibitorios o potencializadores, dependiendo el caso, que provengan de tratamientos origen natural, sintético, de la alimentación o posiblemente la participación de más de uno de estos para tratar una problemática mundial grave la cual es la obesidad.

## **2. MARCO TEORICO**

### **2.1 OBESIDAD**

La obesidad es definida como la acumulación anormal o excesiva de grasa como consecuencia de una ingesta inadecuada de energía que se almacena en el tejido adiposo, la principal causa es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las gastadas (1). Factores genéticos, epigenéticos, fisiológicos, conductuales, socioculturales y ambientales se concentran dando como resultado a la obesidad, como enfermedad multifactorial (6). A su vez, múltiples enfermedades son asociadas a ésta, como lo son diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, osteoartritis, hipertensión, accidente cerebrovascular, esteatosis hepática, problemas de vesícula biliar, apnea del sueño y otros problemas respiratorios, de igual manera algunos tipos de cáncer como lo son cáncer de mama, endometrio, hígado, riñón, ovario, próstata, vesícula biliar y colon, lo que conlleva a un mayor riesgo de mortalidad (7).

Esta enfermedad tiene una destacada importancia a nivel mundial debido a que, según el Informe Global de Nutrición de 2017, alrededor de 2,000 millones de adultos padecen sobrepeso u obesidad y 41 millones de niños tienen sobrepeso (8). En la actualidad, los datos sobre la prevalencia de personas con sobrepeso y obesidad destacan que los hispanos, los asiáticos, y la mayoría de las personas en

los países árabes, entre otros, tienen más grasa corporal central y un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> o incluso más bajo, esto aumenta la probabilidad de padecer hipertensión, diabetes y otras enfermedades (9). Por otro lado, la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los adultos de 18 a 49 años se manifiesta en países con un nivel socioeconómico más bajo. Este fenómeno se puede observar en algunos países grandes, como China, Indonesia, Egipto, Brasil y México, presentándose en la población más pobre, a diferencia de los adultos con un nivel socioeconómico más alto (9).

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2018 demostró que, el porcentaje de adultos con sobrepeso y obesidad es de 75.2%, que corresponden al 39.1% para sobrepeso y 36.1% para obesidad. En cuanto a la población infantil, el grupo con mayor porcentaje de obesidad se encuentra en el rango de 12 a 19 años con un 38.4%, que corresponden al 14.6% para sobrepeso y 23.8% para obesidad (10). Además de esto, se ha documentado que, en las últimas dos décadas, algunas de las comorbilidades asociadas a la obesidad contribuyen a un gran porcentaje de mortalidad, discapacidad y muerte prematura en la población. Debido a esto, actualmente la obesidad es considerada uno de los principales problemas de salud pública en nuestro país. En la ENSANUT 2020, para evaluar el estado nutricional en adultos de 20 o más años, calcularon el índice de masa corporal que se clasificó de acuerdo con los criterios de la OMS: normal (de 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (de 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). En el análisis estadístico sólo se incluyeron los valores de IMC entre 10 y 58 kg/m<sup>2</sup> y valores de talla  $\geq 1.30$  m. En este estudio se mostró que la prevalencia de sobrepeso y obesidad (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) fue de 76% en mujeres y de 72.1% en hombres. Al comparar sólo la prevalencia de obesidad, ésta fue 27.6% más alta en mujeres (40.2%) que en hombres. La prevalencia combinada de sobrepeso más obesidad (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) en este periodo aumentó 3.9% en los hombres y 4% en las mujeres. Al comparar sólo obesidad, se observa que en los hombres hubo un incremento de 17.5% entre los años 2012 (26.8%) y 2020 (31.5%); mientras que en las mujeres el incremento fue de 7.2% en el periodo de 2012 (37.5%) a 2020 (40.2%) (11). Esta elevada proporción de adultos en condiciones de sobrepeso y obesidad ubican a México en

la segunda posición a nivel mundial en obesidad, superado solamente por Estados Unidos (12).

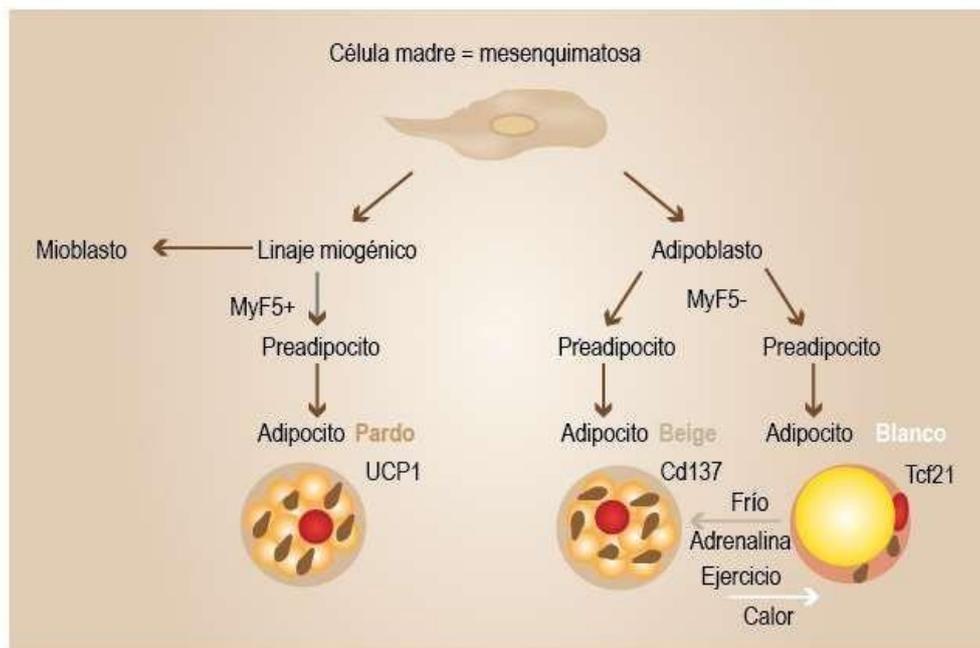
Durante la pandemia de COVID-19, se ha informado que los pacientes obesos son más vulnerables a esta enfermedad, y con mayor riesgo de complicaciones clínicas. Además, la probabilidad de aumento de peso y desarrollar obesidad ha aumentado debido al cambio repentino de estilo de vida, causado por la pandemia debido a la restricción en las compras de comestibles y las actividades al aire libre, las personas tienden a aumentar el consumo de carbohidratos con un índice glucémico alto acompañado de sedentarismo (13).

Estudios realizados tanto en México como en otros países han encontrado que las personas con obesidad tienen 1.43 veces, diabetes 1.87 veces y/o hipertensión 1.87 veces más probabilidades de desarrollar COVID-19 severo al ingreso hospitalario, comparadas con aquellas personas sin estas enfermedades, lo que sin duda deja en claro la urgente necesidad de incrementar esfuerzos para combatir y prevenir la obesidad con el objetivo de disminuir la carga de las enfermedades crónicas y los resultados adversos a la salud, así como en las finanzas públicas (12).

Fisiológicamente hablando la obesidad se caracteriza por el aumento de tejido adiposo corporal. Los triglicéridos sintetizados como consecuencia del exceso de energía se depositan en el citoplasma de la célula especializada para almacenar lípidos, es decir, el adipocito (14). El tejido adiposo se encuentra distribuido de forma subcutánea y de forma visceral. Esa excedencia de energía en forma de triglicéridos sintetizados cuando se padece obesidad, funge como reserva para cuando esta energía no está disponible, como cuando se está en el ayuno. Asimismo, el tejido adiposo es un órgano endocrino, es decir, tiene la capacidad de expresar y liberar un considerable número de hormonas que tienen acción sobre el metabolismo energético global. El tejido adiposo no sólo está conformado por adipocitos, también lo constituyen preadipocitos, fibroblastos, células del estroma vascular y macrófagos (15).

## 2.2 DIFERENCIACION DE ADIPOCITOS EN OBESIDAD

Al tejido adiposo lo conforman diferentes tipos de adipocitos. Su diferenciación ocurre a través de diversos linajes procedentes de la célula madre de la mesénquima, es decir, el tejido del organismo embrionario, diferenciándose el linaje miogénico y el adipoblasto. Posteriormente, con la expresión de distintos genes se generan los correspondientes preadipocitos. Finalmente, una familia de factores de transcripción interviene en la maduración y la activación de los tipos de adipocitos: blanco, marrón y beige. Cabe destacar que, en el humano ocurre el fenómeno de transdiferenciación de adipocitos, el cual consiste en el cambio de adipocito blanco a beige o bien a pardo, y este cambio también puede ser reversible (16).



*Figura 1.* Diferenciación de adipocitos procedentes de la célula madre de la mesénquima, generada por la expresión de distintos genes y factores de transcripción para dar origen a la maduración y la activación de los tipos de adipocitos: blanco, marrón y beige (14).

El tejido adiposo, como ya se mencionó se divide en tejido adiposo blanco (WAT), tejido adiposo marrón (BAT) y el tejido adiposo beige. El WAT es el más predominante y este se localiza ampliamente en el compartimento subcutáneo (WAT subcutáneo) y el entorno de los órganos internos (WAT visceral). El WAT es quien almacena el exceso de energía en forma de triglicéridos y la producción de adipocinas, estas últimas pueden causar varios tipos de complicaciones

relacionadas con la obesidad. En cuanto al BAT quema la grasa al disipar el calor mediado por la proteína desacoplante 1 (UCP-1) en las mitocondrias a través de ciertos estímulos. Por otro lado, los adipocitos “beige” son un estado intermedio entre los adipocitos blancos y marrones (17).

El destacable aumento de tejido adiposo que se presenta en la obesidad puede ocurrir por la formación de nuevos adipocitos, es decir hiperplasia o bien por el aumento en el tamaño de los mismos, que se denomina hipertrofia (16). Estos dos fenómenos están estrechamente involucrados en la forma en cómo se comporta el tejido adiposo. Ambos, desencadenan una serie de señalizaciones que permiten la regularización de otros procesos fisiológicos.

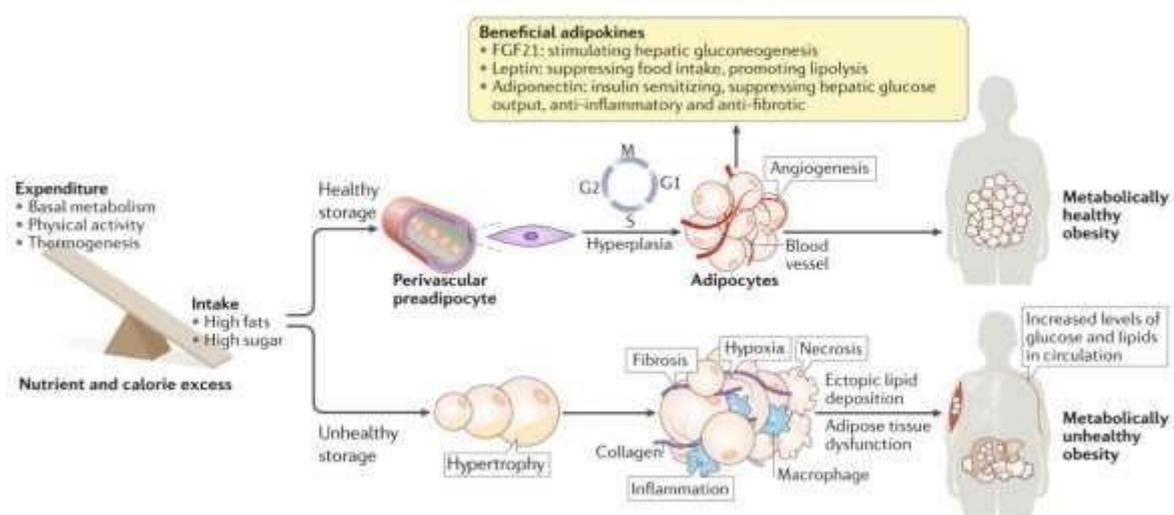


Figura 2. Hiperplasia e hipertrofia. El almacenamiento de calorías adicionales en el tejido adiposo ocurre cuando el exceso calórico supera el gasto energético. El tejido adiposo se expande a través de la diferenciación de los precursores de tejido para formar nuevos adipocitos (hiperplasia) o mediante el agrandamiento de los adipocitos existentes (hipertrofia) (13).

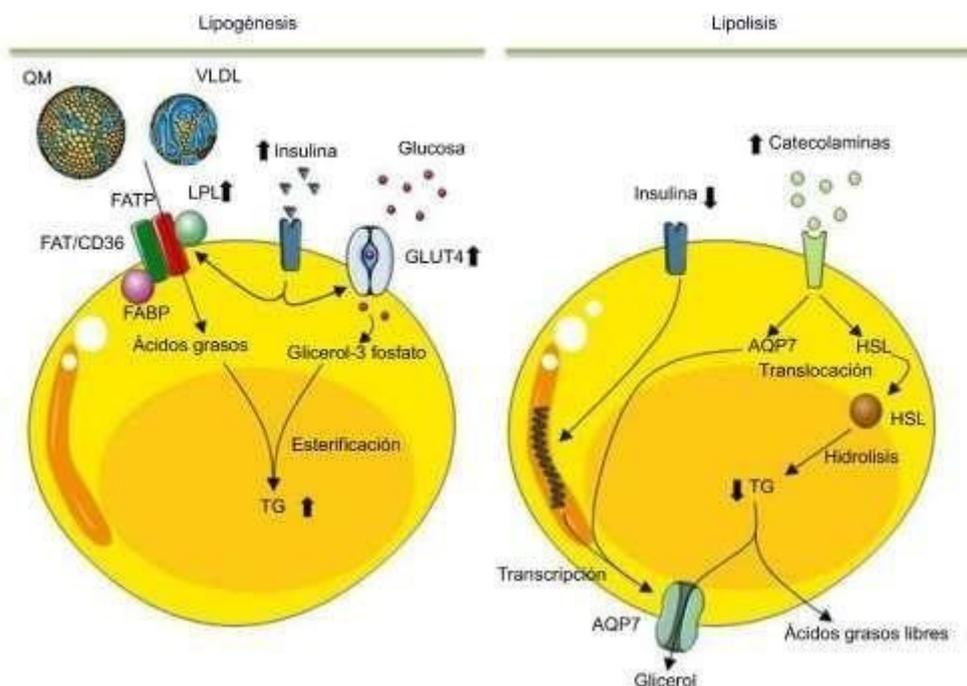
La dinámica de esta regulación yace bajo el control de una compleja cascada transcripcional de factores reguladores principalmente por el receptor nuclear PPAR $\gamma$  y algunos otros miembros de la familia de factores de transcripción C/EBP. La importancia de PPAR $\gamma$  radica en que se le necesita para la diferenciación y mantenimiento de los adipocitos. En preadipocitos blancos ya diferenciados y cuando PPAR $\gamma$  es inhibido ocurre una desdiferenciación con pérdida de lípidos y

disminución de la expresión de marcadores de los adipocitos maduros. En cuando a las 2 isoformas existentes de PPAR $\gamma$ , la que se expresa en el tejido adiposo es la isoforma PPAR $\gamma$ 2 (18).

Se ha observado una expresión secuencial de ciertos factores durante la diferenciación adipocitaria, se trata de una familia de factores de transcripción C/EBP la cual la conforman 5 miembros: C/EBP $\alpha$ , C/EBP $\beta$ , C/EBP $\delta$ , C/EBP $\gamma$  y CHOP. Primeramente, actúa la expresión temprana de C/EBP $\beta$  y C/EBP $\delta$ , esta expresión a su vez promueve la expresión de C/EBP $\alpha$  y PPAR $\gamma$ . Estos dos últimos son importantes ya que se requieren para la adipogénesis, siendo PPAR $\gamma$  el de predominante (18).

### **3. MECANISMOS ASOCIADOS A OBESIDAD**

Como ya se ha señalado, existen múltiples influencias en un individuo que desencadenan la obesidad. Como consecuencia de estos múltiples factores, la obesidad a su vez propicia la aparición de otras enfermedades. De acuerdo con los incontables estudios efectuados a lo largo de los años, se describen 5 factores determinantes para desarrollar obesidad: causas alimentarias, epigenéticas, emocionales, sedentarismo y la disfunción del tejido adiposo, denominada también como adiposopatía (19). La adiposopatía es la alteración anatómica y funcional de las células del tejido adiposo. Tales alteraciones son promovidas por el desequilibrio energético que llegue a presentarse en individuos que ya son susceptibles. Como consecuencia se enfrentarán a repercusiones endocrinas e inmunológicas desencadenando las enfermedades metabólicas que se mencionaron al inicio (19). Es de suma importancia identificar la patología del tejido adiposo analizando los mecanismos que se asocian a la obesidad, como la lipogénesis, lipólisis, el estado de inflamación crónico y oxidación de ácidos grasos. Estos procesos ocurren en cualquier individuo; sin embargo, se ven comprometidos cuando hay un cambio en la salud del mismo. Al comprender como funcionan estos mecanismos será posible identificar posibles abordajes que los inhiban.



*Figura 3. Lipólisis y lipogénesis.* La lipólisis y lipogénesis son dos procesos enzimáticos. En el primero, el triacilglicerol localizado en las gotas de lípidos celulares (LD) por sus siglas en inglés, se desintegra por hidrólisis generando glicerol y ácidos grasos libres. Estos ácidos grasos libres son precursores energéticos de suma importancia para procesos de señalización celular y síntesis de lípidos y membranas. En la lipogénesis ocurre un proceso contrario a la lipólisis, es decir, el glicerol disponible y los ácidos grasos libres se esterifican formando triglicéridos (20).

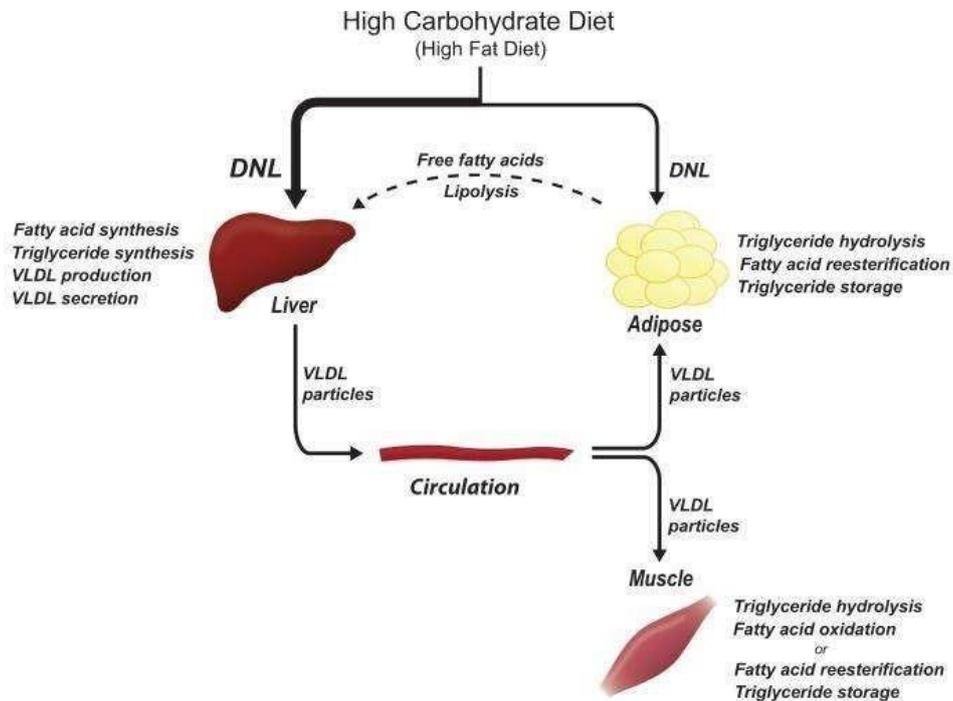
### 3.1 LIPOGÉNESIS

La lipogénesis ocurre en el hígado y en el tejido adiposo y es la principal ruta metabólica por la cual se sintetizan ácidos grasos a partir de los carbohidratos consumidos en exceso. Los ácidos grasos y el glicerol se esterifican formando triglicéridos y manteniendo la homeóstasis en el suero sanguíneo. En obesidad, luego de un alto consumo de carbohidratos, la síntesis hepática de triglicéridos puede desencadenar un aumento en la síntesis y secreción de partículas de lipoproteínas de baja densidad. Estas partículas entran en el flujo sanguíneo y los triglicéridos sintetizados pueden hidrolizarse dentro de los capilares de los tejidos extrahepáticos como el tejido adiposo y muscular. Los ácidos grasos libres formados después de la hidrólisis pueden reesterificar y almacenar triglicéridos, o bien obtener energía a través de su oxidación (19).

Durante el ayuno, se produce la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo, liberando ácidos grasos que pueden ser absorbidos por el hígado. Estos ácidos

grasos libres provenientes del tejido adiposo pueden reincorporarse en triglicéridos y secretarse en partículas de lipoproteínas de baja densidad. Esto se resume en que, los ácidos grasos libres derivados del tejido adiposo contribuyen significativamente a la formación de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad tanto en una dieta alta en carbohidratos como en el ayuno (21).

Además de eso, en una reciente investigación se demostró que un miembro de la familia PGC-1 de coactivadores transcripcionales denominado PGC-1 $\beta$  tiene especial importancia regulando los efectos metabólicos de las grasas y fructosa de la dieta. Lo destacable de esto es que si PGC-1 $\beta$  es sobreexpresado, induce la expresión hepática de algunas enzimas lipogénicas involucradas en la síntesis de novo de ácidos grasos y otros lípidos. Por otra parte, si PGC-1 $\beta$  es deprimido reduce la expresión de genes lipogénicos. Como cabe recordar, las dietas altas en grasas contribuyen a la obesidad, este exceso calórico debe almacenarse, por lo tanto, el tejido adiposo se expande para adaptarse a tal aumento de lípidos exógenos y a su vez a la síntesis de lípidos endógenos. La regulación de la lipogénesis es un proceso altamente regulado y aquí se revisarán importantes reguladores de esta vía (21).



*Figura 4. Lipogénesis.* Esta vía se efectúa en el hígado y en el tejido adiposo. Cuando se padece obesidad, después de una alta ingesta de carbohidratos, la lipogénesis hepática, es decir, el aumento en la síntesis de triglicéridos a su vez provoca un incremento en la síntesis y secreción de lo que se conoce como partículas de lipoproteínas de baja densidad (VLDL por sus siglas en inglés). Estas partículas pueden ingresar en la circulación y llegar a tejidos como el tejido adiposo y muscular, entonces ahí los triglicéridos pueden hidrolizarse dentro de los capilares de estos tejidos. En cuanto a los ácidos grasos libres, pueden ocurrir dos cosas, se pueden reesterificar y almacenar como triglicéridos o se pueden oxidar para obtener energía. Mientras tanto en el tejido adiposo, una vez que se hidrolizaron los triglicéridos que ingresaron, se liberan ácidos grasos que pueden ser absorbidos por el hígado (21).

### 3.1.1 MODELOS QUE PERMITEN EVALUAR LIPOGÉNESIS

Existe una amplia selección de modelos celulares que se pueden emplear para el estudio del metabolismo hepático, elucidar detalles puntuales de los mecanismos bioquímicos, como son el metabolismo de lípidos y de glucosa, la expresión de las proteínas relacionadas con el metabolismo, la respuesta toxicológica frente a fármacos, así como las vías de señalización o la inhibición de proteínas a través de ARN de interferencia, etc. (22).

El uso de células primarias resulta tener algunos inconvenientes debido a su difícil obtención y su aislamiento; sin embargo, el que es considerado como mejor modelo *in vitro* son los hepatocitos primarios para analizar el metabolismo de lípidos y glucosa (22). Por otro lado, también se han evaluado algunas otras líneas celulares hepáticas que permitan establecer modelos de acumulación de lípidos utilizando ácidos grasos tanto saturados como insaturados ya sea de manera individual o combinados. Como resultado de estas evaluaciones se obtuvo que el ácido oleico es al que se atribuye mayor afinidad al medio de cultivo lo cual es indispensable para la producción de TG, y es menos lipotóxico al compararlo con el ácido palmítico (22). Desafortunadamente esta línea celular resulta ser menos viable en comparación con otras líneas celulares como los hepatomas, los cuales pueden biotransformarse, característica indispensable en estudios de metabolismo y toxicidad. Aunado a esto, su curva de crecimiento es continua, su vida útil es ilimitada, poseen un fenotipo bastante estable y sus condiciones de cultivo son menos estrictas por lo que es fácil disponer de ellos, incluso algunos hepatomas retienen (en parte) un fenotipo adulto diferenciado. con base en el análisis anterior, se sustenta que los modelos celulares hepáticos

representan una importancia significativa para proporcionar una base de investigación del metabolismo de los lípidos y a su vez la evaluación de fármacos que permitan la reducción de la acumulación de TG a nivel intracelular (22).

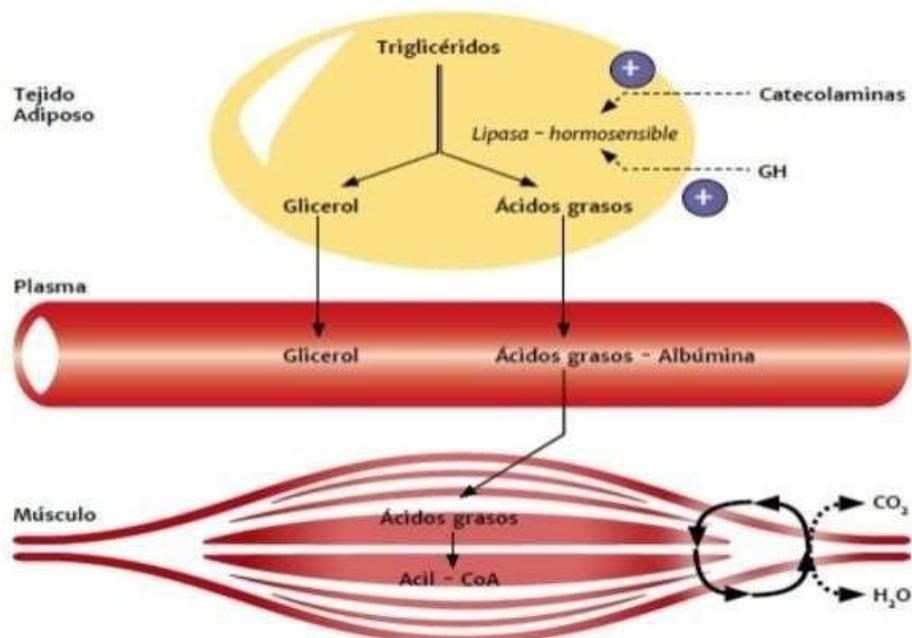
Por otro lado, en roedores existen varios modelos para estudiar la obesidad. Son más utilizadas las mutaciones monogénicas en las vías de la leptina y otros modelos monogénicos, pero también existen modelos poligénicos como el de obesidad inducida por dieta (DIO), el de sobrealimentación materna, y otros (23). El modelo animal DIO tiene mayor similitud con el estado común de obesidad en humanos y sugieren ser la mejor opción para evaluar futuras terapias ante esta enfermedad (23). Un ejemplo de esto son los ratones DIO C57BL/6 desencadenan características estándar del síndrome metabólico humano. Después de 16 semanas con una dieta alta en grasas, es decir 60% grasa, los ratones mostraron un incremento de peso corporal, así como bolsas de grasa visceral de mayor tamaño. Y por si fuera poco es posible notar la disminución del aclaramiento de glucosa y su resistencia a la insulina. De igual manera los ratones tuvieron un aumento en el tamaño del páncreas y del hígado, enfatizando en el gran tamaño de los islotes pancreáticos y también resaltaron las inmunodensidades de células alfa y beta (23).

### **3.2 LIPÓLISIS**

La acumulación de grasa en el cuerpo humano depende del equilibrio entre la lipogénesis y su degradación. La lipólisis es un proceso metabólico efectuado por los adipocitos cuando existe carencia de nutrientes o por también estrés. En este proceso, los tres ácidos grasos esterificados al esqueleto de glicerol (triacilglicerol) son hidrolizados y liberados de la célula. Los ácidos grasos libres, es decir, los no esterificados y con un grupo carboxilo libre, circulan por la sangre unidos a la albúmina sérica. Los productos de esta hidrólisis de los triacilgliceroles son los ácidos grasos no esterificados (AGNE) en plasma y el glicerol y constituyen la fuente de energía más importante para muchos de órganos.

Los AGNE son metabolizados por medio de la  $\beta$ -oxidación y la cetogénesis, mientras que el glicerol se dirige a la vía gluconeogénica hepática. Aproximadamente el 95% de la energía biológicamente disponible de los TAG

reside en sus tres ácidos grasos de cadena larga y el glicerol sólo contribuye con un 5%. El equilibrio entre la lipogénesis y la lipólisis se rige por la disponibilidad de AGNE de la mayoría de los TAG almacenados en tejido adiposo. Los AGNE son liberados al espacio intersticial a través de la lipólisis y por último a la circulación. Pero también, una proporción de AGNE es reesterificada para producir TAG en los adipocitos. El equilibrio entre la liberación de AGNE y la lipólisis es regulado de acuerdo con las necesidades energéticas del cuerpo dependiendo de la situación fisiológica dada. Si este equilibrio falla, no sólo la compensación energética se verá afectada, sino que también puede haber un exceso de AGNE liberados, lo que conduciría a descontroles metabólicos manifestados como Diabetes tipo 2 (DT2) o el síndrome metabólico (24).



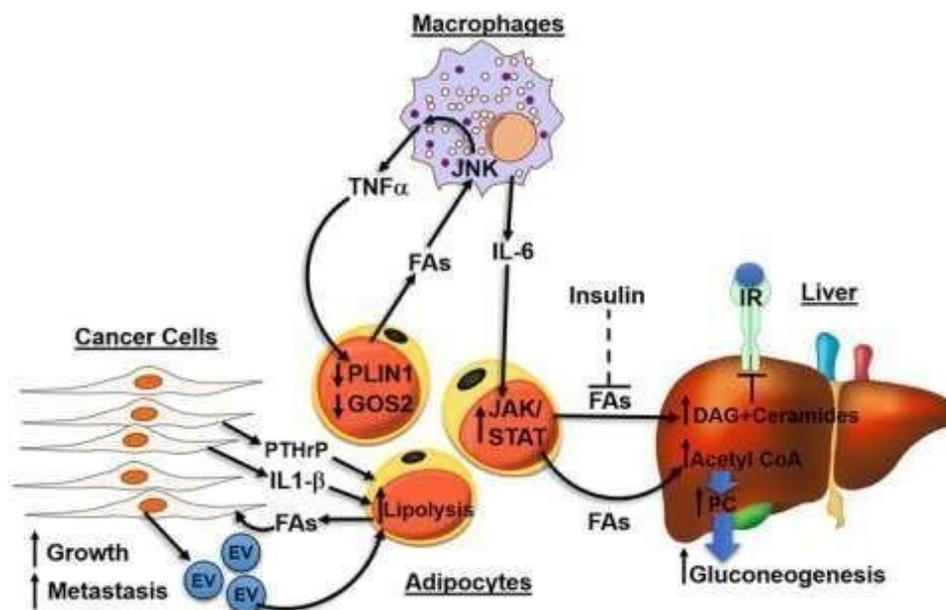
*Figura 5. Lipólisis.* Un proceso metabólico ejecutado en el tejido adiposo el cual consiste en que los tres ácidos grasos esterificados a la estructura de glicerol (Triacilgliceroles) se hidrolizan y son liberados de la célula, después pasan pasando por el espacio intersticial y logran llegar a torrente sanguíneo y se unen a albúmina sérica. Estos ácidos grasos no esterificados que transitan en el plasma, y con el glicerol constituyen la fuente de energía más importante para la mayoría de órganos. Pero también, una proporción de AGNE es reesterificada para producir TAG en los adipocitos (25).

Este equilibrio de interacciones dinámicas del que se habló está regulado por señales hormonales como las catecolaminas y la insulina las cuales tienen efectos opuestos sobre la lipólisis. Tras la estimulación, el dominio de fosfolipasa similar a patatina que contiene 2 (PNPLA2)/triglicérido lipasa de adipocitos (ATGL), que es la enzima limitante de la velocidad para la hidrólisis de TAG, se activa por medio de la interacción con su coactivador, la proteína 5 que contiene el dominio de alfa/beta hidrolasa (ABHD5), que generalmente se une a la perilipina 1 (PLIN1). Por otro lado, los reguladores negativos de la lipólisis los constituyen el gen 2 del interruptor G0/G1 (G0S2) y PNPLA3, que interactúan con PNPLA2 y ABHD5, respectivamente. Este análisis se focaliza en las interacciones dinámicas proteína-proteína involucradas en la lipólisis y analiza algunos de los conceptos que surgen en el control de la lipólisis que incluyen la regulación alostérica y el recambio de proteínas. Además, investigaciones recientes demuestran que muchas de las proteínas involucradas en la lipólisis de los adipocitos son enzimas multifuncionales y que la lipólisis tiene la capacidad regulatoria de señales metabólicas homeostáticas no sólo a nivel celular, sino también de todo el cuerpo para promover la comunicación entre órganos (24).

El tejido adiposo amortigua los efectos nocivos de los FA almacenándolos como TAG en LD. Sin embargo, cuando este almacenamiento llega a su límite o cuando en los adipocitos hay un desequilibrio en la lipólisis, los ácidos grasos son capaces de acumularse en tejidos ectópicos como el hígado y el músculo esquelético, esto tiene como consecuencia insensibilidad a la insulina y por consiguiente DT2. Esto se ve reflejado en la lipodistrofia y obesidad. Lo que sucede en la lipodistrofia es que quienes la padecen, carecen de tejido adiposo lo cual es a causa de mutaciones genéticas tanto en el almacenamiento de FA como TAG o bien en la capacidad de formar adecuadamente adipocitos funcionales. Lo que sucede en la obesidad es que llega al límite que los adipocitos tienen para almacenar TAGs. En ambas condiciones, el derrame de FA lleva a la acumulación de lípidos ectópicos en los tejidos periféricos (24).

En la obesidad, el aumento de los ácidos grasos plasmáticos se le atribuye a una mayor tasa basal de lipólisis de los adipocitos esto en comparación con personas

delgadas. Aunque, esta diferencia carece de importancia cuando se considera la masa de tejido, cuya diferencia en la lipólisis basal es nula cuando se equilibra por el tamaño de los adipocitos in vitro. Una de las principales características que posee la obesidad es precisamente la condición crónica de inflamación de bajo grado ocurriendo como consecuencia de esta inflamación, el incremento de citocinas inflamatorias, entre ellas el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF $\alpha$ ). La mayor parte de TNF $\alpha$  proviene de macrófagos que residen en el tejido adiposo y altera la lipólisis de los adipocitos por medio de múltiples mecanismos. Algo que destaca del TNF $\alpha$  es que promueve la resistencia a la insulina en los adipocitos, los AF activan las quinasas N-terminales c-Jun (JNK) y promover aún más la liberación de citocinas proinflamatorias de los macrófagos y los adipocitos propiciando un círculo vicioso. TNF $\alpha$  incrementa la fosforilación de la proteína Perilipin 1 (PLIN1) y disminuye la expresión tanto de esta como de GOS2 quien es una proteína inhibitoria, ambas promueven una mayor lipólisis basal y por consiguiente la liberación de ácidos grasos al plasma. Otra citocina que también aumenta en la obesidad es la interleucina 6 (IL-6) quien es capaz de estimular la lipólisis, causar hiperglucemia y resistencia hepática a la insulina en ratas. Para lo anterior, requiere una señalización JNK intacta en los macrófagos para promover la resistencia a la insulina inducida por la dieta (24).



*Figura 6. Lipólisis y su relación con otras enfermedades.* En condiciones de algún tipo de enfermedad, la excedencia de ácidos grasos incita la señalización en las células circundantes para promover aún más la lipólisis en los adipocitos. En obesidad, los adipocitos dejan de amortiguar de manera segura los ácidos grasos, esto tiene como consecuencia que estos ácidos grasos se dispersen sobre los macrófagos y que por medio de la señalización de JNK se liberen TNF $\alpha$  e IL-6, que son citoquinas inflamatorias. Estas citoquinas infieren en los adipocitos para incrementar todavía más la lipólisis. TNF $\alpha$  incrementa la destrucción de PLIN1 y disminuye la expresión de G0S2, que son inhibidores de PNPLA2. La IL-6 actúa por la vía JAK/STAT para incrementar la lipólisis. En la diabetes tipo 2, a la insulina le resulta imposible interrumpir la liberación de ácidos grasos de los adipocitos, por lo que se genera un flujo excesivo de ácidos grasos al hígado y esto a su vez propicia que estos ácidos grasos supriman la sensibilidad a la insulina. Por otro lado, los ácidos grasos generados de la lipólisis son utilizados por células cancerosas como combustible y así poder crecer e invadir más. Las células cancerosas secretan EV y citoquina IL-1 $\beta$  incrementando la lipólisis de los adipocitos en el medio donde yace el tumor (24).

### 3.2.1 MODELOS QUE PERMITEN EVALUAR LIPÓLISIS

Existen diversos modelos celulares los cuales poseen la capacidad de analizar a detalle la patología del depósito de lípidos. Uno de ellos es la línea celular murina 3T3-L1 siendo la más utilizada debido a que los protocolos de diferenciación están bien desarrollados y estandarizados. Por otra parte, las líneas celulares humanas, entre ellas las células madre derivadas de tejido adiposo (ASC), se han destacado por su aplicabilidad en la salud humana ya que superan las diferencias fisiológicas y metabólicas que pueda haber entre especies (27).

En cuanto a los estudios *in vitro*, destacan debido a las posibilidades de exploración de los mecanismos moleculares que aún no se estudian. Aunado a esto, un modelo de este tipo brinda la oportunidad de utilizar componentes humanos, con lo cual se obtienen datos con aplicabilidad directa hacia la enfermedad humana. Por otro lado, si bien los modelos *in vitro* dan la oportunidad de controlar toda la investigación, no evidencian totalmente lo que sucede *in vivo*. Esto se da a causa de que las investigaciones *in vitro* demandan componentes adipogénicos bien definidos para la acumulación y diferenciación de grasa. Por ejemplo, un agonista de PPAR $\gamma$  acompañado del conjunto de diferenciación de isobutilmetilxantina/dexametasona/insulina incrementa los niveles de ARNm de leptina, y esto no revela precisamente lo que ocurre *in vivo*. La alternativa que proyecta una visión más cercana del estado *in vivo* es precisamente trabajar con

tejido adiposo de pacientes obesos y comparar con controles. El principal inconveniente aquí es que resulta muy complicado tener el control sobre factores que involucran al donante o a la exposición ambiental (27). Una alternativa que promete bastante es el lipoma, un modelo humano con el que se puede investigar tanto los mecanismos de acumulación de lípidos, permita una visión más cercana a la realidad *in vivo* y permita controlar los factores ambientales, además de poder relacionarlos con el donante ya que el tejido no se cultiva ni se diferencia. Adicional a estas ventajas, el lipoma posibilita tener control sobre los factores de confusión genéticos y ambientales debido a que es posible ingresar con facilidad al SAT del mismo individuo (27).

Fenotípicamente, los lipomas se caracterizan por su homogeneidad y gran tamaño, oscilando en hasta 300  $\mu\text{m}$  que contienen una gota de lípido. Por otro lado, genéticamente la heterogeneidad es lo que los representa. En el reordenamiento de cromosomas de los lipomas destacan las fusiones HMGA. La importancia de estas fusiones es debido a que los genes quiméricos que surgen de estas contribuyen al desarrollo lipomatoso (27).

Con base en los perfiles de expresión génica, hay diferencia entre lipomas con fusiones HMGA2 y sin genes de fusión. Partiendo de la superposición de genes expresados diferencialmente (DE), los lipomas de fusión HMGA2 constituyen un subtipo molecular de alta especificidad, esto se le atribuye a que la proliferación de adipocitos se lleva a cabo por medio del mismo desencadenante en este subgrupo (27).

A grandes rasgos, los genes sobreexpresados participan en el almacenamiento de lípidos. Un gen regulado en aumento llamado MAOA, es el encargado de codificar a la monoamino oxidasa A, la cual funge como catalizadora de la desaminación oxidativa de aminas biogénicas como la norepinefrina y la epinefrina, importantes para la regulación del tono del sistema nervioso simpático y la señalización adrenérgica y también encargadas de controlar la lipólisis estimulando los receptores  $\beta$  adrenérgicos de los adipocitos. Esta estimulación origina el segundo mensajero AMP cíclico (cAMP) en el citosol y activa la proteína quinasa A. Así mismo, la lipasa sensible a hormonas y la lipasa TAG adiposa, que son enzimas

lipolíticas, es decir, hidrolizan los TAG dando lugar a glicerol y ácidos grasos libres, se activan y resguardan en la gota de lípidos y así estimular la lipólisis. Cuando MAOA está en sus niveles más altos, impulsa a la degradación de la norepinefrina y la epinefrina y por consiguiente disminuyen la lipólisis. Aunado a esto, los niveles de MAOA pronostican las variaciones en el IMC en poblaciones adolescente y adulto joven (27).

Una situación parecida sucede con la PDE3A la cual es enzimas más importantes que en la descomposición de AMPc, se controla de manera positiva en el lipoma y se sinergiza con el incremento de la MAOA, esto tiene como resultado la disminución del tono lipolítico en el lipoma. Frecuentemente, la disminución de la expresión de PDE3A en el tejido adiposo omental se le atribuye a la enorme pérdida de peso en pacientes con bypass gástrico (27).

La ganancia significativa de genes regulados de forma diferencial que colaboran primordialmente en la vía de señalización de AMPc, lleva a la disminución de los niveles de este en el adipocito. Como se sabe, el primordial mecanismo de almacenamiento de grasa es la reducción de la lipólisis (27).

Recapitulando, de acuerdo con los perfiles de expresión génica, los lipomas de fusión HMGA2 son un subtipo específico que posee un mecanismo general de almacenamiento de grasa. Este almacenamiento por medio de la lipólisis alterada no genera cambios significativos en la composición lipídica. Este análisis puede contribuir a que los lipomas sean utilizados como un modelo predilecto para comprender y probablemente regular la acumulación de lípidos por medio de la lipólisis alterada (27).

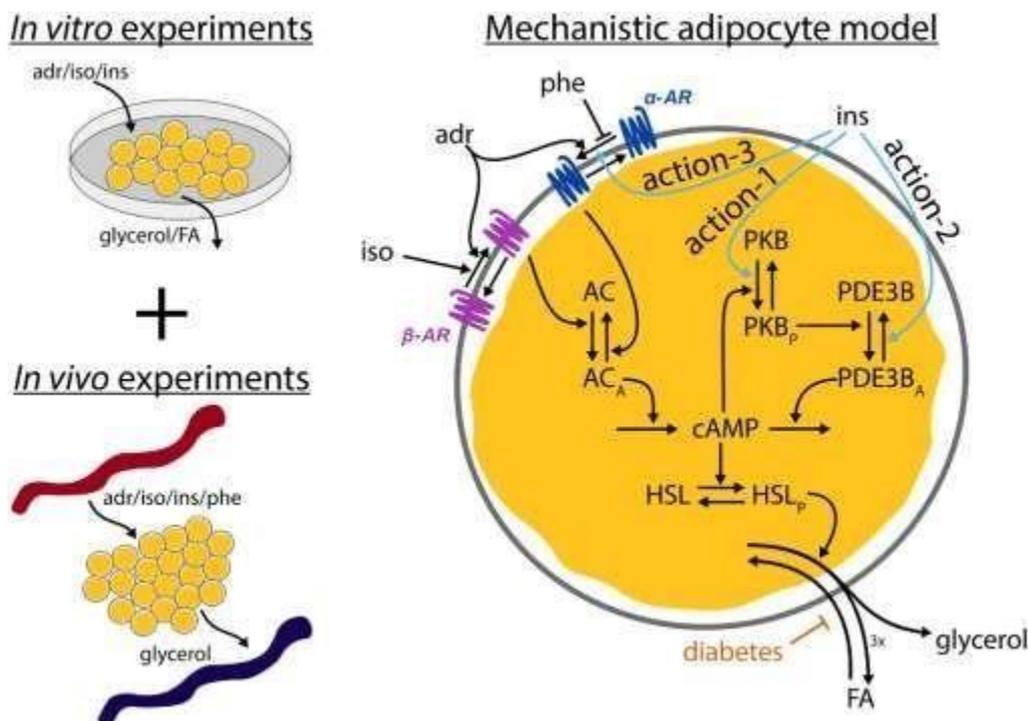


Figura 7. Estudios *in vitro* e *in vivo*. Ensayos de control de la lipólisis por medio de la insulina, impulso adrenérgico y fentolamina que constituyen el primer modelo mecánico de la lipólisis, tanto en estudios de naturaleza no diabética como en diabética tipo 2. El modelo reacciona a estímulos adrenérgicos (adr), de isoproterenol (iso), insulina (ins) y fentolamina (phe), induciendo cascadas de señalización por medio de proteínas específicas que inducen la liberación de ácidos grasos (FA) y glicerol. La adrenalina tiene intervención en receptores  $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta$ -AR) y en receptores  $\alpha$ -adrenérgicos ( $\alpha$ -AR), por otro lado, iso solo interviene en  $\beta$ -AR. Ins da lugar a tres acciones de insulina diferentes: acción-1) un efecto antilipolítico de la insulina por medio de la proteína quinasa B (PKB) y la fosfodiesterasa 3B (PDE3B), acción-2) un efecto lipolítico positivo mediante PDE3B a altas concentraciones de insulina, y acción-3) un efecto antilipolítico de la insulina por medio de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (27).

### 3.3 OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

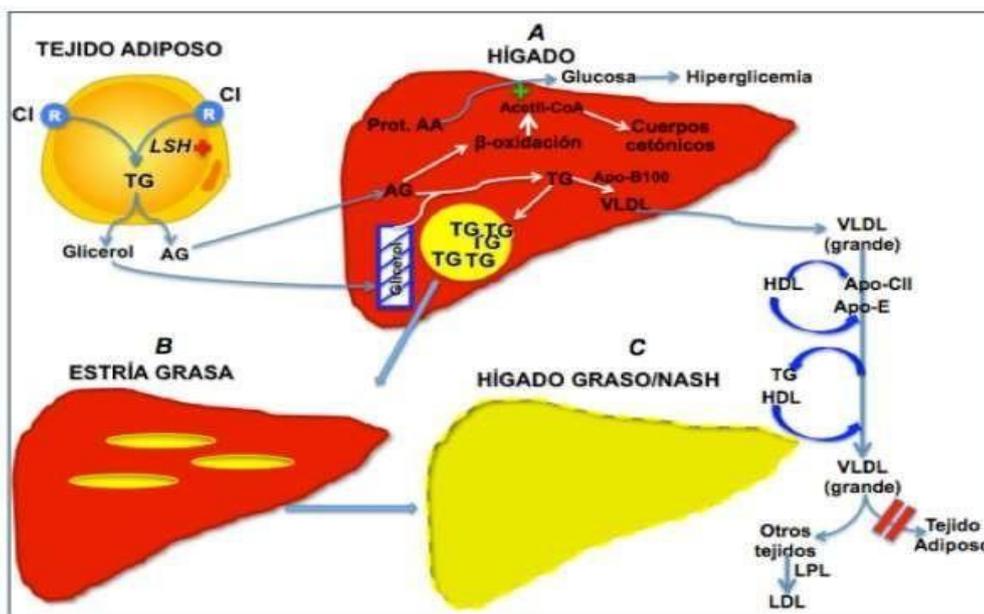
La beta-oxidación consiste en que los ácidos grasos se descomponen en la mitocondria a través de su oxidación en unidades de dos átomos de carbono, en forma de acetil coenzima A (acetil-CoA), partiendo del extremo carboxilo de la cadena hidrocarbonada del ácido graso. El acetil-CoA se agrupa a la inducción de las enzimas reguladoras de la gluconeogénesis y síntesis de cuerpos cetónicos. La hiperglucemia en pacientes con diabetes se vuelve crónica cuando existe una producción deliberada de glucosa (26).

Otra ruta metabólica de las moléculas de acetil-CoA consiste en la integración de cuerpos cetónicos los cuales ingresan al torrente sanguíneo para después ser ocupados en la producción de energía por tejidos muscular y cardíaco. Dado que se trata de moléculas de carácter ácido, cuando los cuerpos cetónicos rebaza la provisión alcalina del organismo, causa acidosis metabólica, dada esta situación el organismo se rige bajo el dominio de las hormonas contrainsulínicas y que emplea a los ácidos grasos como fuente de energía en el hígado, en ausencia total de o relativa de insulina (26). Como ya se ha comentado, la obesidad tiene como carta de presentación el estado inflamatorio sistémico de bajo grado y también por alteración funcional del tejido adiposo. Un hecho que se sale de lo que se esperaría, es que existen personas obesas que son metabólicamente sanas (MHO, por sus siglas en inglés). En una evaluación proteómica efectuada en el tejido adiposo subcutáneo y omental de personas obesas MHO y personas obesas con disfunción metabólica se logró evidenciar que el perfil de proteínas en ambos depósitos de adipocitos es distinto, precisamente en los grupos de proteínas que se hallaban con anomalías. Estos grupos se encontraban vinculados con el ciclo redox del glutatión y otros sistemas de defensa antioxidante, y de igual manera las proteínas encargadas del plegamiento de polipéptidos, y las que se asocian al estrés del retículo endoplásmico. Esta investigación permite elucidar pruebas de la desregulación homeostática de las proteínas en adipocitos, que, de la mano del daño oxidativo, obstaculiza la señalización de la insulina en el tejido adiposo (28). En otro análisis proteómico del tejido adiposo visceral u omental de personas obesas, encontraron una decadencia de la expresión de proteínas vinculadas con el metabolismo oxidativo celular. De esto, se destaca que se encuentran asociadas con rutas como la oxidación de ácidos grasos, el ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria (28). De igual manera, como la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo tiene relación con la obesidad, como consecuencia tiene impacto en la secreción normal de las adipocinas pro y antiinflamatorias. Estas proteínas abarcan a la interleucina 6 (IL-6), la proteína estimuladora de la acilación (ASP), resistina, el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), la leptina y adiponectina y la proteína estimuladora de la acilación (ASP),

angiotensinógeno. Tienen lugar en una amplia variedad de procesos no solo en el metabolismo de las grasas, también en la conducta alimentaria, la hemostasia, el tono vascular, la armonía energética y la regulación de la sensibilidad a la insulina. En personas obesas, el incremento en la producción de ASP, TNF- $\alpha$ , IL-6 o resistina averían la acción de la insulina tanto en el hígado como en los músculos (29).

Existen otros mecanismos metabólicos capaces de producir obesidad, como las alteraciones en el sistema circadiano y los trastornos provenientes del gasto fisiológico y del exceso de estrés oxidativo por medio de la enzima xantina oxidasa en varios órganos, la insensibilidad a la leptina en el hipotálamo que causa hiperfagia la disminución de la recompensa. Por otra parte, comer en exceso grasa animal causa afecciones como inflamación microglial, estrés del retículo endoplásmico y estrés oxidativo en el hipotálamo, deteniendo completamente el sistema que regula el hambre metabólica teniendo como consecuencia una condición en la que el cerebro es incapaz de decidir correctamente acerca de la ingesta correcta de energía para el cuerpo (29).

El fenómeno en el epigallocatequina-galato (EGCG) se echa a andar ante tres situaciones: cuando la expresión de las enzimas antioxidantes incrementa, también cuando el incremento de la producción de especies reactivas de oxígeno se revierte en el tejido musculoesquelético y por último cuando la autofagia relacionada con las mitocondrias es moderada. Asimismo, EGCG es capaz de incrementar la oxidación de lípidos musculares y de igual manera impulsa al musculo esquelético que es resistente a la insulina a absorber la glucosa. El mecanismo por el cual EGCG procede es a través de la regulación de la señalización celular que comprende las vías NF-B, la proteína quinasa activada por mitógeno, la proteína quinasa activada por AMP y también por mecanismos epigenéticos. Entonces, al verse disminuida la expresión de proteínas relacionadas con el metabolismo oxidativo celular en personas obesas y el estado inflamatorio sistémico de bajo grado que los caracteriza, habrá una disminución en el efecto EGCG y por consiguiente, una disminución en todas las acciones antes mencionadas en las que se involucra (29).



*Figura 8. Oxidación de ácidos grasos.* El mecanismo que ocurre en la beta-oxidación consiste en que, en la mitocondria, los ácidos grasos son degradados por medio de su oxidación en forma de acetil-CoA. Este se relaciona con la activación de las enzimas que moderan la gluconeogénesis y la síntesis de cuerpos cetónicos. La hiperglucemia de los pacientes diabéticos se vuelve de carácter crónico cuando la producción de glucosa se desequilibra de manera desmedida. Otra ruta metabólica que involucra al acetil-CoA es la formación de cuerpos cetónicos los cuales son introducidos al torrente sanguíneo y se ocupan para obtener energía por tejidos como el muscular y cardiaco (26).

### 3.3.1 MODELOS QUE PERMITEN EVALUAR OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

Como la mitocondria destaca por su relevancia en la producción de energía en las células y su vínculo con el metabolismo de la glucosa y oxidación de AG, en el caso de que exista alguna falla mitocondrial podrían desencadenarse atrofiaciones celulares relacionadas con la disfunción metabólica. Para evaluar alteraciones celulares y estrés oxidativo, hay modelos en los cuales se relacionan el efecto de daño celular y metabólico con el alza de azúcares y AG (30).

En un estudio con una línea celular hipotalámica de ratón mHypoA-CLU192, como indicador de estrés oxidativo se midieron los niveles de Glutatión Reducido (GSH). Este es uno de los antioxidantes primordiales capaz de neutralizar las especies reactivas de oxígeno (ERO) que provienen de diferentes linajes intracelulares. Lo destacable de esta investigación es que los niveles de GSH en las células

incrementaron considerablemente como consecuencia de la estimulación con las concentraciones más altas de ácido palmítico (AP) y ácido oleico (AO), lo que demuestra alteraciones en el estado oxidativo de la célula, posiblemente a causa del exceso de compuestos oxidables, y esto promueve el desequilibrio en las ERO (30).

El mismo patrón se registró en un estudio con líneas celulares diferentes, la línea celular de neuroblastoma y de glioblastoma en las cuales se vislumbró un incremento en la producción de ERO dosis dependiente en concentraciones altas de ambos AG (AP y AO) igual que en el estudio anterior (30).

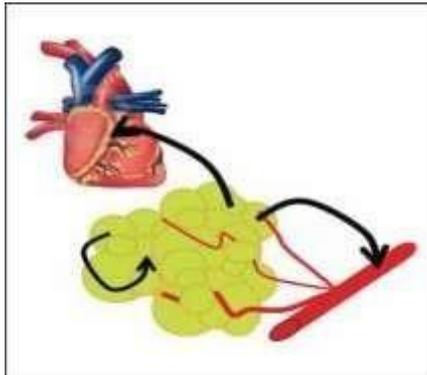
Por otro lado, en un tercer estudio en el que en esta ocasión se utilizó como modelo la rata Wistar adulta para así estudiar el sistema redox hepático durante el síndrome diabetogénico. Se realizaron biopsias de hígado de este modelo animal en el cual midieron los productos de la peroxidación de lípidos malondialdehído (MDA) y nitritos (4HD).

Los resultados arrojaron que, transcurridos 6 meses de dieta hipercalórica, existe un aumento estadísticamente significativo en las concentraciones de MDA y 4HD por lo que se concluyó que al inducirles una dieta hipercalórica se logró promover un estado oxidativo en hígado. Adicional, el incremento del flujo de ácidos grasos libres al hepatocito perivenoso sobrepasa a la  $\beta$ -oxidación lo que causa la atrofia mitocondrial y por su fuera poco, pueden ser sustratos para el origen de especies lipotóxicas. Tales procesos originan un ambiente oxidativo que perpetúa el ciclo de resistencia insulínica y el desarrollo de hígado graso no alcohólico a través de una hiperactividad de la fosforilación oxidativa que conlleva a la producción de superóxido y el desarrollo de estrés oxidativo (31).

Existe un fenómeno llamado el efecto Warburg en el que las células cancerosas requieren de la glucólisis para abastecer sus necesidades energéticas. Pero, también plantea que el aporte energético y de biomasa proviene de rutas metabólicas alternas. Por ejemplo, las células cancerosas que crecen a mayor velocidad, requieren de más proporción de ácidos grasos para efectuar varios procesos biológicos como lo son la formación de membranas y su sistema de señalización. Por lo anterior, se han vinculado diversos tipos de cáncer malignos tales como de

mama, de próstata, leucemia y cáncer de ovario, con anomalías en el metabolismo de ácidos grasos. Por otra parte, existe una enzima importante en la síntesis de ácidos grasos llamada sintasa de ácidos grasos (FASN) que su sobreexpresión se asocia a varios tipos de cáncer y por si fuera poco también un mal pronóstico y resistencia a tratamientos quimioterapéuticos. De igual manera, la oxidación de ácidos grasos mitocondriales (FAO) se le conoce fundamental para la supervivencia de las células tumorales esto dado porque la FAO se encarga de descomponer los AG para producir un exceso de ATP Y NADPH. También en recientes investigaciones se encontró que, al bloquear la FAO, ocurre una inhibición en la proliferación de las células cancerígenas y además de esto induce la apoptosis en los tipos de cáncer antes mencionados. Cabe destacar que el metabolismo de los ácidos grasos es particularmente importante para las células tumorales de ovario, esto debido a que absorben ácidos grasos para su crecimiento y supervivencia por lo que también constituyen un modelo bastante viable y completo para el análisis de la oxidación de ácidos grasos (32).

Por un largo tiempo el tejido adiposo fue considerado solo como un depósito inactivo de triglicéridos, cuyo propósito era únicamente para ofrecer protección, calor y energía, distinguiendo al adipocito como participante en la regulación de la utilización de los triglicéridos por el cuerpo, por la vía lipogénica y lipolítica (formación y rompimiento de moléculas de triglicéridos, respectivamente). A pesar de ello, en los años 90 se descubrió un factor proteico del tejido adiposo llamado leptina el cual posee acción en el sistema nervioso central. Este hallazgo dio pauta a la personificación de un numero de factores secretados por el tejido adiposo denominado: las adipocinas. Por tal hecho, hoy en día al tejido adiposo se le conceptualiza como un tejido endocrino (33) el cual es apto para producir no solo adipocinas, también hormonas, citocinas y antimicrobianos y además de esto, el tejido adiposo colabora en el funcionamiento de células y órganos, esto significa que interviene en la defensa y homeostasis corporal por supuesto dependiendo de factores como la edad, la actividad física, la alimentación, la función endocrina de cada individuo, por supuesto la predisposición genética y la programación neonatal (34).



*Figura 9.* Las adipocinas, que son secretadas por el tejido adiposo tienen diferentes destinos, al torrente sanguíneo para llegar a otros órganos (acción endocrina), tener acción en órganos adyacentes (acción paracrina) o bien actuar en su propio entorno (acción autocrina) (33).

El tejido adiposo se ve afectado en su funcionalidad cuando un individuo padece obesidad, y por supuesto, todos los fenómenos asociados a esta enfermedad. Cuando existe un exceso de AG libres, se acumulan en los adipocitos, hepatocitos y miocitos lo cual propicia una mayor secreción de adipocinas, que como se mencionó anteriormente, son péptidos derivados de los adipocitos de los cuales destacan la resistina, leptina, adiponectina, adiposina, visfatina, omentina, quimerina, perilipina, vimentina y quemerina (35,36), y también citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6 y otras. Todas estas sustancias desencadenan la disfunción endotelial e inflamación crónica que tienen repercusiones en muchos procesos fisiológicos y por consiguiente en múltiples órganos que en conjunto forman el denominado síndrome metabólico (33,34). De hecho, hoy en día se dice que la obesidad y enfermedad metabólica y cardiovascular dependen de buen o mal funcionamiento del tejido adiposo (17).

En la adipogénesis, existe un conjunto disfuncional de células madres precursoras de adipocitos contenidos en el tejido adiposo esto debido al desequilibrio en el número y la forma de las mitocondrias. La obesidad es responsable de alteraciones epigenéticas celulares que tienen repercusiones en el fenotipo metabólico de los adipocitos maduros lo cual causa que no puedan expandirse, un mal manejo de grasas y mal prevención de la lipotoxicidad (16).

En la hipertrofia, el fenómeno que se desarrolla data del incremento de la hipoxia en las células a causa de su gran tamaño que se extiende de forma masiva, esto propicia la expresión de genes profibróticos y por consiguiente la fibrosis tisular. De vez en cuando los adipocitos hipotóxicos sufren necrosis, esto causa la inflamación

tanto de células del sistema inmune como la de tejidos. Lo anterior se ve reflejado en los niveles constantemente elevados de azúcares y lípidos en sangre y por consiguiente los lípidos tóxicos son arrojados en tejidos muscular y hepático (14).

#### **4. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LIPOGÉNESIS**

En la actualidad, en la regulación metabólica se incluye la participación del sistema de endocannabinoides (SEC), esto debido a que su sobreestimulación se asocia con enfermedades como la obesidad por supuesto, diabetes mellitus, retinopatía y también hígado graso no alcohólico (37).

Estas patologías como ya se ha mencionado anteriormente están estrechamente vinculadas por medio de las anomalías en el metabolismo lipídico, como lo es un aumento en la síntesis de AG, disminución en la beta-oxidación, hiperglucemia por el aumento de la gluconeogénesis, y también en la glucólisis (37).

El SEC se trata de un sistema neuromodulador del metabolismo constituido por receptores cannabinoides tipo CB o RCB, endocannabinoides que también se les conoce como ligandos, proteínas de biosíntesis, transporte y degradación y por último enzimas de recaptación (37).

Se define como endocannabinoide a cualquier molécula de carácter lipídico que corresponda a los terpenofenoles y que se sintetice en el organismo, primeramente, dado por la reestructuración de la membrana celular y el metabolismo de los lípidos (37).

A los endocannabinoides se les diferencia de los neurotransmisores clásicos porque no se acumulan en vesículas, más bien, cuando son liberados se conservan unidos a la membrana dada su lipofilia. Dada esta situación, deben volver al interior de las células por medio de un complejo mecanismo de transporte membranal de alta afinidad (37).

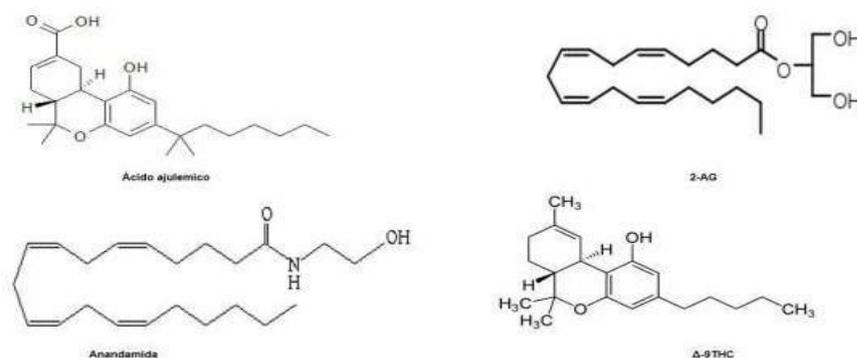


Figura 10. Endocannabinoides. 2-AG: Ácido araquidonil-glicerol: Δ-9THC: cannabis (37).

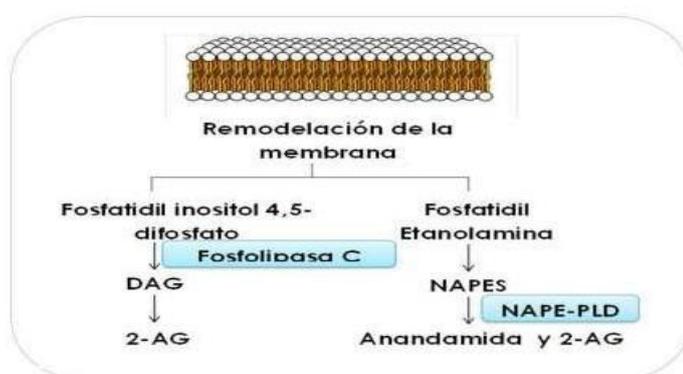


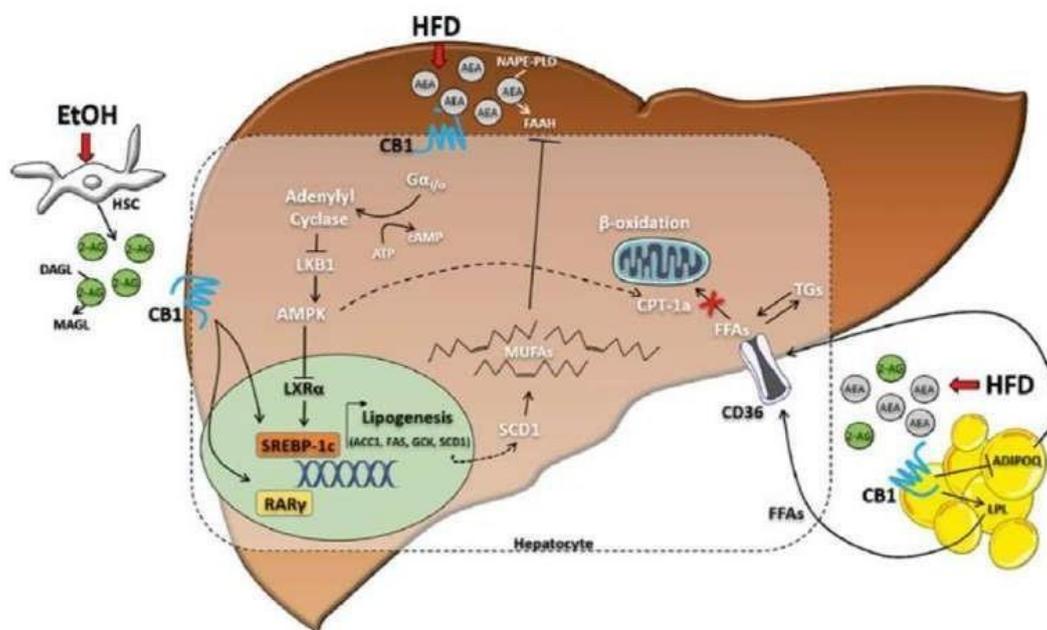
Figura 11. Síntesis y metabolismo de los principales endocannabinoides. NAPAS: N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) miembro de la fosfolipasa D, origina la familia de araquidonil glicerol etanolaminas (37).

Se conoce que el CB1 se encuentra distribuido en el cerebro ampliamente, concentrándose en la región hipotalámica, en el hipocampo, corteza frontal y amígdala, lo que se le diferencia del CB2. Este, destaca en el tejido glial, en la microglía. Hablando de su estructura, tanto CB1 y CB2 son receptores transmembranales unidos a proteínas G de tipos  $G_i$  y  $G_0$  (37).

Estudios recientes han elucidado que el CB1 es expresado por los adipocitos y al estimularse, tiene injerencia en el metabolismo de las grasas al equilibrar los niveles de la adiponectina proveniente de los adipocitos o bien, por el incremento de la actividad de la lipoproteína lipasa. En cambio, la participación del tejido adiposo en la lipogénesis de novo es menor comparada con la del del hígado (38).

También se ha detectado que CB1 es expresado por los hepatocitos, y su estimulación se encarga de expresar un factor de transcripción lipogénico denominado SREBP-1. Cabe destacar que las enzimas diana de este factor, aumenta la síntesis de *novo* ácidos grasos las cuales son: acetil coenzima-A carboxilasa-1 y ácido graso sintasa (FAS) (38). El CB1 tiene un antagonista selectivo denominado SR141716A cuya importancia radica en que es capaz de disminuir la lipogénesis de novo hepática por medio de AMPK, el cual utiliza la vía dependiente del eje proteína cinasa Acinasa B1 (PKA/LKB1) del hígado y la inhibición (Gai/0) posterior de esta vía utilizando AMPc. AMPK, al mismo tiempo se encarga de inactivar al receptor hepático X alfa (LXR $\alpha$ ), este actúa como sensor de los lípidos e induce la síntesis de ácidos grasos, así como el almacenamiento de triglicéridos en los hepatocitos. Con base en lo anterior, se puede concluir que es muy probable que la estimulación de CB1 y G ai/0 se hace por medio de un mecanismo similar, pero con efectos opuestos (38).

Por otra parte, el bloqueo de CB1 con SR141716A y con JD5037 reestablece la abundante translocación de ácidos grasos a causa de que CD36 que sucede comúnmente al recibir una dieta alta en grasas (HFD por sus siglas en inglés) (38).



*Figura 12. Los receptores CB1 y la lipogénesis hepática.* HFD: dieta alta en grasas, AMPc: adenosina monofosfato cíclico, LKB1: Serina/treonina cinasa B1 del hígado, AMPK: proteína cinasa activada por mitógenos, LXR  $\alpha$ :receptor X del hígado, SREBP-1c: proteína de unión al elemento regulador del esteroil, ACC1: acetil-CoA carboxilasa-1, FAS: ácido graso sintasa, SCD1: estearoil-CoA desaturasa-1, GCK: glucocinasa, RAR $\gamma$ : receptor gamma del ácido retinoico, DAGL: diacilglicerol lipasa, MAGL: monoacilglicerol lipasa, FAAH: hidrolasa de amida de ácido graso, NAPE-PLD: Los ácidos grasos libres N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D, ácidos grasos libres, TGS: triglicéridos, LPL: lipoproteína lipasa, ADIPOQ: adiponectina, CPT: carnitina palmitoil transferasa-1 alfa, AEA: anandamida, 2-AG:2 araquidonilglicerol. (38).

## 5. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LIPOLÍISIS

Cuando un individuo se ve sometido a tiempos de ayuno y/o estrés es cuando en los adipocitos se efectúa el proceso metabólico lipolítico en el que los tres ácidos grasos unidos por un enlace éster al glicerol, se hidrolizan del triacilglicerol y son expulsados fuera de la célula (39). La lipólisis es regulada a través del sistema nervioso y también de las hormonas producidas por el organismo las cuales enlistan diversas proteínas encabezando la lipasa sensible a hormona (LSH). Entre las catecolaminas, destacan la norepinefrina y la epinefrina, las cuales se encargan de estimular el metabolismo de las grasas por medio de tres subtipos de receptores  $\beta$ -adrenérgicos. El metabolismo en general está relacionado primordialmente con un aumento en los niveles de (nucleótido cíclico 3'- 5' monofosfato de adenosina), siendo la LSH quien predomina en la regulación de la lipólisis la cual como ya se mencionó, es regulada por receptores de tipo adrenérgicos (39).

La LSH protagoniza diferentes escenarios dadas sus características bioquímicas y funcionales al igual que otras lipasas, por ejemplo, la capacidad de hidrolizar TAG, la especificidad que presenta, su acoplamiento a dímeros y, por si fuera poco, comparte cierto acomodo estructural común en lipasas y esterasas denominado el consenso GX SXG, muy distintivo de la triada catalítica (39).

Entre a familia de las fosfoproteínas, se distinguen las proteínas perilipinas, las cuales son propias de los adipocitos brindando protección recubriendo la superficie de las gotas lipídicas y así teniendo control sobre el almacenamiento y liberación de los TAG. Entre las tres isoformas de las perilipinas, la más abundante en los adipocitos es la perilipina A (39).

La finalidad que tienen las perilipinas es la de evitar que la lipólisis se lleve a cabo en lo que se le denomina “condiciones basales” es decir, cuando el cuerpo acaba de recibir alimentos, esto debido a que se fosforila en niveles mínimos evitando que las lipasas citosólicas lleguen al almacenamiento de los TAG (39).

Se ha encontrado en recientes investigaciones que la lipólisis es promovida por las catecolaminas, gracias a que la fosforilación de las perilipinas dependiente de PKA en seis residuos de serina (sitios de consenso PKA), modifica la conformación de las perilipinas, dejando al descubierto los depósitos de lípidos neutros y así permitiendo la llegada de la LSH a las gotitas de lípido (39).

Adicional a las perilipinas, se encuentran las denominadas proteínas que enlazan lípidos en adipocito (ALBP), que son unas proteínas citosólicas intracelulares de bajo peso molecular capaces de estructurar complejos con ácidos grasos, retinoides y otros ligandos hidrofóbicos. A su vez, tienen bastante expresión en el tejido adiposo y se vinculan con la región N-terminal de la LSH, impidiendo el almacenamiento de AGNE durante la lipólisis (39).

Por un largo periodo, a las catecolaminas que se liberaban a través de la estimulación del sistema nervioso central (SNC) se les atribuía ser los protagonistas en el control de la dinámica de lípidos del tejido adiposo en humanos. Sin embargo, últimamente se ha encontrado que adicional a los efectos renales, adrenales y vasculares los NP de igual manera afectan el metabolismo de los adipocitos. Ordenados de mayor a menor potencia lipolítica de la familia de los NP están ANP>BNP>CNP (39).

Al hablar de los NP es referirse a una familia de hormonas peptídicas constituidas por el factor natriurético auricular (ANP), el factor natriurético cerebral (BNP) y los factores natriuréticos del tipo C (CNP), los cuales se encargan de nivelar procesos biológicos como la natriuresis, diuresis, presión sanguínea, liberación de renina y aldosterona por efectos directos sobre los riñones, las glándulas suprarrenales y el sistema vascular (39).

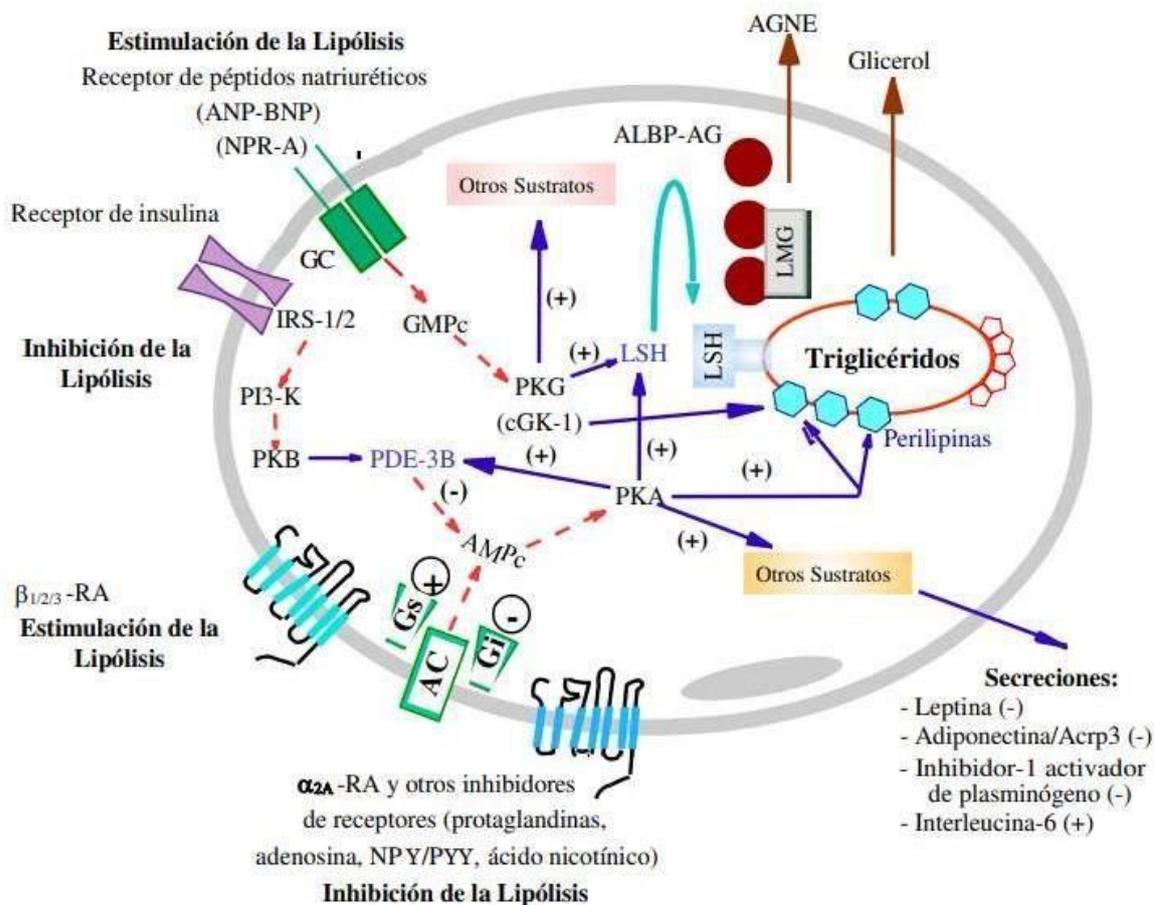
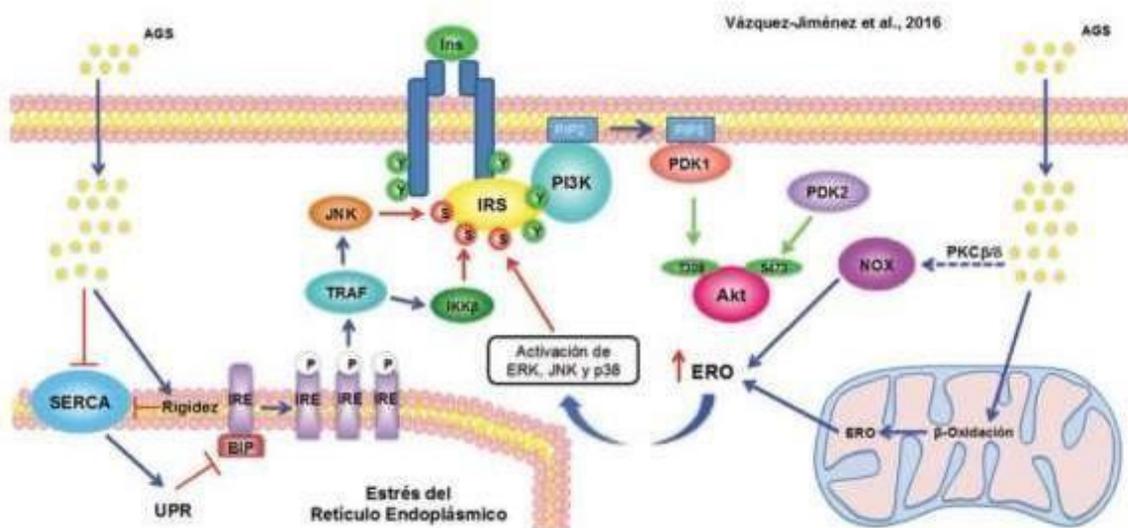


Figura 13. La lipasa sensible a hormona (LSH) y su influencia en la lipólisis. Al aumento en los niveles de AMPc, la activación de la proteína cinasa A (PKA) y la fosforilación activa tanto de la LSH como de la perilipina A, se les vincula con los eventos metabólicos, destacando la LSH por destacar en la regulación de la lipólisis estimulada por receptores adrenérgicos. Por otro lado, las perilipinas son capaces de recubrir la superficie de las gotas de lípidos resguardando y regulando los procesos de almacenamiento y liberación de TAG. El principal objetivo es evitar lipólisis en condiciones basales bloqueando el acceso de las lipasas citosólicas a los TAG almacenados (39).

## 6. VÍAS DE SAÑELIZACIÓN DE LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

Cuando un individuo padece obesidad, es muy común que maneje niveles altos de AGL, esto tiene especial importancia ya a estos niveles altos se le atribuye la resistencia a la insulina. Si bien los mecanismos que explican por qué los AGL inducen la resistencia insulínica no se encuentran bien estudiados, diferentes evidencias involucran a la PKC como responsable, siendo inducida por medio de diferentes mecanismos (40).

Hoy en día se tiene evidencia que respalda que el exceso de lípidos en la alimentación o cuando se padece obesidad, desencadena un incremento excesivo de estos ácidos en el torrente sanguíneo, la cual sobrepasa la capacidad de almacenamiento y oxidación causando que tanto los AGL como y los productos intermediarios de su metabolismo (ácido linoleico, diacilglicerol [DAG], ácido fosfatídico, ácido lisofosfatídico y las ceramidas) sean los protagonistas en inducir la resistencia a la insulina. Particularmente hablando, el DAG es un potente activador de isoformas clásicas ( $PKC\alpha$ ,  $PKC\beta I$ ,  $PKC\beta II$  y  $PKC\gamma$ ) y nuevas ( $PKC\delta$ ,  $PKC\epsilon$ ,  $PKC\eta$  y  $PKC\theta$ ) de la PKC. Por el contrario, a los estímulos específicos que activan PKC, en otras investigaciones más se reporta la activación crónica de una o más isoformas de PKC residentes en células o tejidos que poseen niveles elevados de manera crónica de DAG. De esta manera, ambas isoformas de PKC, clásicas y nuevas, tienen participación en la regulación negativa de la señalización de la insulina, particularmente por fosforilar a IRS-1 en residuos de serina. Se ha comprobado que la alza en los valores de DAG, consecuencia del aumento en la circulación sanguínea de los AGL, incita a que  $PKC\beta II$  y  $PKC\delta$  se activen en el tejido en el músculo esquelético de los humanos. Esta activación de ambas isoformas se relaciona con la fosforilación del receptor de insulina y del IRS, lo que causa el declive del estado de fosforilación en tirosinas en ambas proteínas, afectando así su señalización (40).



*Figura 14. La insulina y sus vías de señalización.* El receptor, una vez activado a través de la insulina, procede a reclutar y fosforilar las principalmente a la IRS y Shc que son enzimas adaptadoras. Posterior a esto se encargan de coordinar los complejos moleculares los cuales desataran diversas cascadas de señalización intracelular. La IRS se encarga de mediar varias vías, pero la que destaca es la de PI3K/Akt, la cual es fundamental en la activación y la regulación de diferentes sucesos metabólicos como el transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno, proteínas y lípidos. Por otra parte, la proteína Shc se relaciona con la activación de la vía de las cinasas activadas por mitógeno, conocida como MAPK, encargada de nivelar funciones proliferativas y de crecimiento. Akt: proteína cinasa B; GLUT-4: transportador de glucosa 4; GSK3: proteína cinasa de la glucogeno sintasa 3; IRS: sustrato del receptor de insulina; PDK1: proteína cinasa dependiente de fosfoinositidos 1; PDK2: cinasa dependiente de fosfoinositidos 2; PI3K: cinasa de fosfatidilinositol 3; PIP2: fosfatidilinositol-4,5-bifosfato; PIP3: fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato. (40).

## 7. POSIBLES VÍAS DE INHIBICIÓN

### VÍA ANTI-LIPOLÍTICA

La insulina es una hormona proveniente del páncreas que está constituida por 51 residuos de aminoácidos. Es la responsable de inducir la transformación de glucosa presente en sangre a través de dos maneras de almacenamiento, como glucógeno en tejido muscular y hepático y como TAG en el tejido adiposo. Esta importante hormona funge como inhibidor fisiológico de la lipólisis inducida por catecolaminas, todo empieza luego de la estimulación del receptor de insulina IRS-1/2 y la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3-K), se activa la PKB la cual fosforila a la fosfodiesterasa-3B (PDE-3B) produciendo así la hidrólisis del AMPc. Cuando se hidroliza el AMPc y disminuyen sus niveles, junto con la PKB, activan la PDE-3B y disminuye la actividad de la LSH, como conclusión esto causa que la hidrolisis de los TAG almacenados disminuya (41).

En la literatura se describen otros mecanismos que regulan la lipólisis en los adipocitos, uno que cabe resaltar es el del óxido nítrico (NO). Dada su versatilidad puede estar presente como NO<sup>+</sup>, NO<sup>o</sup> y NO<sup>-</sup> en el organismo y actuar cerca de donde se libera. Cuando se encuentra como NO<sup>+</sup> (nitrosotioles) aumentan el nivel basal de lipólisis gracias a que esta es estimulada por la vía GMPc independiente, interfiriendo en la señalización β-adrenérgica. Por otro lado, el NO es capaz de

inhibir la lipólisis tanto por agonistas  $\beta$ -adrenérgicos o por la estimulación de la AC teniendo un comportamiento dosis-dependiente. Lo anterior logra que los niveles de AMPc sean reducidos (41).

Por otra parte, la citocina denominada interleucina 6 (IL-6) secretada por una variedad de células entre ellas el tejido adiposo, es capaz de disminuir la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), la cual es una enzima que medía la entrada de TAG hacia los adipocitos (41).

Aparte de eso, existe otra molécula importante, la leptina. Esta molécula funciona como moduladora, dado que existe relación entre su producción y liberación a medida que los adipocitos aumentan en número y tamaño (41).

### VÍA INHIBITORIA DE LA SOBRECARGA DE CALCIO RELACIONADO CON LA OBESIDAD O LA EDAD.

Hoy en día, ciertos componentes activos que se encuentran en los alimentos de forma natural tales como la capsaicina, el cinamaldehído y el mentol, han comenzado a ser considerados como moléculas capaces de intervenir en la obesidad de forma eficaz. Cuando se descubrió por primera vez que la capsaicina logró prevenir la obesidad en ratones dependiente del receptor potencial transitorio vanilloid 1 (TRPV1), fue un parteaguas para más estudios clínicos y de laboratorio los cuales respaldan a la capsaicina como un agente contra la obesidad (42).

Retomando al receptor TRPV1, este se activa por la capsaicina incrementando  $Ca^{2+}$  intracelular en los adipocitos, potenciando así que la sirtuina 1 (SIRT1) incremente su actividad y promueva el pardeamiento de WAT al aumentar la actividad de unión de 16 que contiene el dominio PR (PRDM16). Este último es un factor de transcripción crucial para incitar la diferenciación y el mantenimiento de BAT (42).

A diferencia de SIRT1, el cual se sitúa primordialmente en el núcleo, el SIRT3 el cual es otro miembro de la familia de las sirtuinas, se encuentra más en las mitocondrias y se expresa en gran medida en BAT. En un estudio se examinó el impacto de SIRT3 en ratones con una dieta alta en grasas (HFD) y se obtuvo como resultado obesidad acelerada y síndrome metabólico al aumentar el estrés oxidativo

mitocondrial. Tanto la actividad como la estabilidad de SIRT3 disminuyeron por la hiperacetilación durante la obesidad y el envejecimiento; por lo tanto se concluye que la reducción de la expresión y actividad de SIRT3 podría resultar en la pérdida de BAT bajo estas condiciones (42).

Una característica que propicia el blanqueamiento de BAT es precisamente la pérdida de mitocondrias. Cuando se mejora la expresión de SIRT3, esta evita la acumulación de EROS brindando estabilidad a la membrana mitocondrial y propiciando la fusión mitocondrial, fungiendo, así como protector de la homeostasis mitocondrial. En una investigación se descubrió que SIRT3 no solo participa en la homeostasis mitocondrial, sino que de igual manera regula la homeostasis iónica y la modificación epigenética en toda la célula a por medio de AMPK. A su vez, se encontró que la capsaicina no bloqueó totalmente el blanqueamiento de BAT en ratones de edad avanzada, sin embargo, en ratones jóvenes, ejerció un papel antiobesidad más potente contra HFD, quizá debido a que la capsaicina no puede restaurar la expresión de SIRT3 al nivel de ratones jóvenes en ratones envejecidos, tal hecho destaca aún más que la reducción de SIRT3 es el factor clave que lleva al blanqueamiento BAT (42).

La AMPK es un sensor de energía celular altamente conservado que regula la salud y la longevidad el cual se activa en un estado de baja energía. No obstante, AMPK no solo fosforila directamente PGC-1 $\alpha$ , sino que también promueve la desacetilación de PGC-1 $\alpha$  mediada por SIRT1, lo que conduce a la activación de PGC-1 $\alpha$ . En el estudio también se reafirma que AMPK es indispensable no solo para el efecto inhibitorio de SIRT3 sobre la expresión del uniportador de calcio mitocondrial (MCU), sino también para el efecto promocional de la capsaicina sobre la expresión de SIRT3 (42).

Por si fuera poco, la activación de AMPK por capsaicina requiere la participación de SIRT3. Lo anterior sugiere que estas dos proteínas forman un bucle de retroalimentación positiva, lo cual abre la posibilidad de actuar como vínculo entre el estado energético de las células y la función mitocondrial. También, se expone cómo los adipocitos marrones son capaces de detectar el exceso de energía

causado ya sea por la sobrealimentación o por el envejecimiento, lo que conlleva a la disfunción y eliminación mitocondrial (42).

En cuanto a  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, se ha reportado que cuando ocurre un desequilibrio, este tiene inferencia sobre los adipocitos. Cuando aumenta la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  en el citosol, se bloquea la acumulación de triglicéridos y por supuesto el almacenamiento de lípidos. Por el contrario, los altos niveles sostenidos de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular inhiben la lipólisis. A su vez se descubrió que los adipocitos aislados de humanos obesos poseen un nivel elevado de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico, con una menor capacidad de captación transitoria de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular. De igual forma, el  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial transitorio puede incrementar la bioenergética mitocondrial y activa el ciclo del ácido cítrico. La desventaja de la sobrecarga permanente de calcio es que incrementa el nivel de EROS y estimula la mitofagia (42).

Todas estas señalizaciones se deducen tienen vínculo con la actividad de AMPK, esto dado porque su fosforilación podría activarse cuando el  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico se eleva transitoriamente, mientras que esta actividad de AMPK activada por  $\text{Ca}^{2+}$  también está bloqueada por un nivel intracelular alto persistente de  $\text{Ca}^{2+}$ . Esta dinámica es capaz de detener la apoptosis y la autofagia celulares, pero desafortunadamente, pero propicia la acumulación de grasa y la resistencia a la insulina (42).

En un estado normal, aunque un aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial inhibe la actividad de SIRT3, este también restringe retrospectivamente la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial al activar AMPK para formar un bucle de retroalimentación negativa. Pero a pesar de esto, en obesidad o envejecimiento, la actividad de AMPK disminuye gracias a la elevación sostenida del nivel de  $\text{Ca}^{2+}$  celular y no solo reduce la expresión de SIRT3, sino que también bloquea el efecto inhibitorio de SIRT3 sobre MCU, lo que desata aún más la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial.

Este estudio se centró en destacar a un mecanismo epigenético de regulación dependiente de AMPK de la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial y sugirió que la regulación de la modificación epigenética podría tener participación e intervención en las enfermedades metabólicas (42).

Recapitulando, el descubrimiento radica en que la capsaicina es capaz de activar el bucle de retroalimentación positiva AMPK-SIRT3 para bloquear de manera epigenética la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial dependiente de MCU en adipocitos marrones, conservando de esta manera tanto la morfología como la función de BAT contra los estímulos blanqueadores. Esta investigación resultó ser importante debido a que se puntualizó a la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial en la función BAT y propone que la intervención en la vía AMPK/SIRT3 puede ser un blanco eficaz para prevenir la obesidad o bien las enfermedades metabólicas vinculadas con la edad (42).

### LA TEOBROMINA Y LA OBESIDAD INDUCIDA POR LA DIETA

En otra investigación, el objeto de estudio fue el posible efecto antiobesidad de la teobromina en ratones que padecían obesidad inducida por dieta, esto por medio del efecto inhibitorio de la vía reguladora dependiente de la fosfodiesterasa (PDE) aplicada en modelos animales obesos tanto en WAT como en BAT (43).

La inhibición de la PDE es uno de los mecanismos de acción principales de la teobromina. Esta inhibición propicia el incremento de los niveles de AMPc celular en los adipocitos debido a que el pardeamiento en el adipocito blanco está fuertemente regulado por la activación de los RA- $\beta$ , lo que aumenta los niveles de AMPc y como consecuencia la activación de la PKA (43).

Analizaron de cerca el efecto de la teobromina ocupando el modelo de ratones C57BL/6. Al tratar a este modelo animal alimentado con HDF, con teobromina, obtuvieron el 12.6 % de reducción en su peso corporal, así como el 41.9 % de reducción en el peso de WAT, y el 21.9 % en peso de BAT, comparados con el grupo control. Aunado a esto, el estudio histológico arrojó una disminución considerable en el contenido y tamaño de los lípidos de WAT, así como un aumento en la adipogénesis de BAT, es decir, menos lípidos BAT tras el tratamiento de teobromina.

En conclusión, la teobromina induce el oscurecimiento de WAT y activa BAT (43).

La PDE4 participa como regulador en el equilibrio energético y se deduce que sus inhibidores podrían ayudar a tratar la obesidad y frenar la inflamación inducida por esta enfermedad en WAT. Estos inhibidores son los reguladores más importantes

en la inducción de la lipólisis y en la captación de glucosa en los adipocitos. Entonces, los inhibidores selectivos de PDE4 frecuentemente conducen a la activación de procesos fisiológicos dependientes de cAMP, como la lipólisis y la termorregulación (43).

teobromina inhibía significativamente la PDE4 tanto en los adipocitos 3T3-L1 como en los ratones WAT, como consecuencia de esto la PDE4 hidroliza específicamente el AMPc impidiendo así su cascada de señalización (43).

También los inhibidores de la PDE4 anulan la inflamación causada por la obesidad en WAT pero no impactan en la sensibilidad a la insulina. Hallaron que los ratones tratados con teobromina no mostraron una mayor tolerancia a la glucosa, lo que concordó con los niveles de adiponectina en sangre, sin encontrarse diferencias entre los grupos de ratones tratados con teobromina y los del grupo control (43).

A su vez, se dieron a la tarea de clasificar las fuerzas de unión entre el ligando teobromina y sus proteínas diana por lo que decretaron que, por su actividad, la teobromina puede ser un posible fármaco contra la obesidad por medio de la inhibición de la PDE4 (43).

Recapitulando, la inhibición de la PDE4 con teobromina estimuló la lipólisis y la termogénesis en los adipocitos marrones e indujo el pardeamiento de los adipocitos blancos. La inhibición selectiva única que posee PDE4 mediada por teobromina es suficiente para potenciar la lipólisis en adipocitos blancos. Todos estos datos avalan que la comprensión de la regulación de cAMP mediada por PDE4 en los adipocitos puede resultar de vital importancia para las terapias para tratar la obesidad (43).

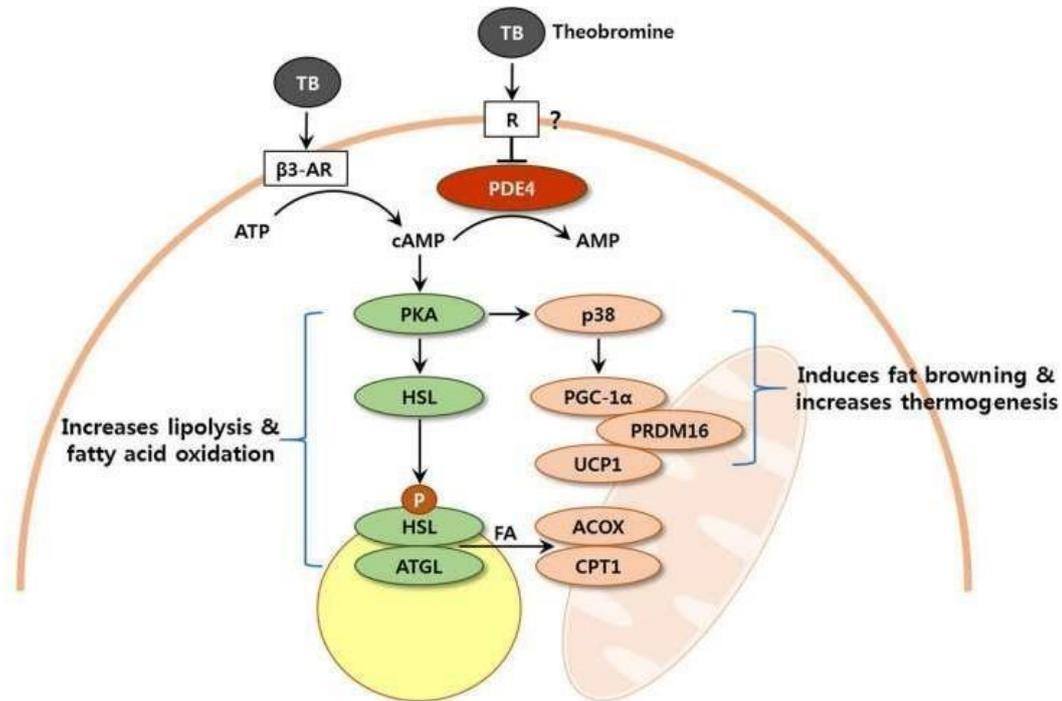


Figura 15. Vía de señalización propuesta para explicar el pardeamiento inducido por Teobromina después de la inhibición de PDE4D y la regulación del metabolismo de los lípidos. La teobromina estimula la activación de la vía de señalización de  $\beta 3$ -AR que media el pardeamiento e inhibe la PDE4D que regula el metabolismo de los lípidos en la grasa. La flecha se refiere a estimulación y los extremos romos se refieren a la regulación suprimida por la teobromina. (43).

## 8. DISCUSION

El desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las gastadas es como se comienza a estructurar la definición de obesidad en su carácter más fundamental. A lo largo de esta investigación se han puntualizado los múltiples factores de esta enfermedad y es justo esto lo que dificulta encontrar alternativas que propongan resolver de forma eficaz o en su defecto, saber cómo sobrellevar a este gran problema de salud pública presente México y en el todo el mundo.

La respuesta yace primeramente en analizar los mecanismos asociados a la obesidad, cascadas de señalización y las repercusiones que tienen en otros mecanismos para así poder identificar en qué punto puede haber oportunidad de actuar.

Entonces, es preciso discutir que, en la lipólisis, cuyo propósito es descomponer a los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol y expulsarlos fuera de la célula para ser precursores de otras vías, otras células e incluso otros órganos (24), es regulada por el sistema nervioso a través de las catecolaminas (39). La lipólisis comienza gracias a estas catecolaminas del sistema nervioso y para impedir que se efectúe, existen las perilipinas las cuales recubren la superficie de las gotas lipídicas. Por lo tanto, se requiere de una intervención que haga que las perilipinas dejen sin protección a las gotas lipídicas y así lleguen las lipasas a hacer su función.

En una tesis doctoral, estudiaron los mecanismos inmunopatológicos presentes en lipodistrofias. De esta investigación se destaca la presencia de un autoanticuerpo vinculado con la pérdida del tejido adiposo en pacientes con Lipodistrofia Adquirida Generalizada (LGA). Este anticuerpo es capaz de detectar a la fosfoproteína perilipina-1, que como ya se mencionó con anterioridad, está presente el tejido WAT y es fundamental a la hora de controlar la vía lipolítica. Los estudios in vitro efectuados en adipocitos contra perilipina-1 evidenciaron que cuando se cuenta con la presencia de estos anticuerpos se origina un incremento significativo de la lipólisis basal. Concluyen que esto ocurre gracias a que el autoanticuerpo produce un bloqueo de la actividad reguladora negativa de la perilipina-1 sobre la vía lipolítica. Justo como sucede en los pacientes con otro tipo de lipodistrofias. Por lo que, si este anticuerpo impide que perilipina-1 mantenga secuestrado CGI-58, la lipólisis se prolongará activa (44).

Dado lo anterior, podría hablarse de que las perilipinas sugieren ser una vía la cual atacar y dejar vulnerables los depósitos de grasa dadas estas características de mutación de proteínas encontradas en pacientes con lipodistrofias. Se estaría presumiendo entonces de una posible aplicación de terapia génica para tratar obesidad.

Por otro lado, y retomando que también ya se ha discutido que las perilipinas son dependientes de La señalización AMPc-PKA, recordemos que esta es la principal vía de señalización de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos del sistema cardiovascular y también por supuesto del tejido adiposo. La estimulación de estos receptores activa una proteína Gs que estimula a la AC y produce AMPc, que, a su vez, activa a la

PKA en los adipocitos estimulando la lipólisis y la termogénesis. Entonces, podríamos decir que si se estimulan los receptores  $\beta$ -adrenérgicos estaríamos hablando de mayor cantidad de AMPc y por consiguiente mayor actividad lipolítica (45). Pero esto no está sencillo, las catecolaminas se liberan de forma natural ante las situaciones caóticas como estrés, ejercicio, exposición al peligro, o enfermedad o trauma, y estimular los receptores adrenérgicos que tanto nos interesan. Sin embargo, cuando estos receptores son sobreestimulados se incrementa el riesgo de comprometer la función cardiaca. Por lo que no se puede someter a pacientes bajo tratamiento adrenérgico ante enfermedades como la obesidad, y las asociadas a síndrome metabólico cuya naturaleza es crónica (46).

Por otra parte, cuando se habló en esta investigación sobre las vías de señalización de la lipogénesis, como tal del sistema SEC como regulador de metabolismo conformado por receptores cannabinoides tipo CB o RCB. En una investigación se tomó como punto de partida analizar un receptor acoplado a proteína G el cual se aisló de células de neuroblastoma murino y se denominó receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1), siendo este el receptor más abundante expresado en el cerebro de los mamíferos, quien posee una función neuromoduladora y cabe señalar que se encuentra distribuido en todas las estructuras cerebrales y en la periferia de casi todos los órganos del cuerpo de los mamíferos, de ahí su importancia. El CB1 se expresa a nivel presináptico, es decir, en terminales de neuronas glutamatérgicas y gamma-aminobutíricas-érgicas y también a nivel postsináptico, asociado con astrocitos, para regular la liberación de neurotransmisores (47).

Entonces, si existiría la posibilidad de compensar endocannabinoides con fitocannabinoides es la pregunta que se plantea.

Los cannabinoides exógenos o también conocidos como fitocannabinoides cuya procedencia es de origen natural, sí logran interactuar con el sistema endocannabinoide. El compuesto cannabinoide denominado delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC, THC o bien tetrahidrocannabinol) que como se sabe, es el principal constituyente psicoactivo del cannabis, es capaz de unirse a los receptores CB1 y CB2 como un agonista parcial débil. Esta unión en CB1 le confiere los efectos intoxicantes y psicotrópicos que contiene la planta del cannabis. Por otra

parte, el compuesto cannabidiol (CBD), que también es el más abundante, posee una baja afinidad por ambos receptores y es capaz de inhibir la unión del tetrahidrocannabinol y CB1 y, por si fuera poco, puede potenciar o inhibir la modulación de los niveles de calcio intracelular. Un aspecto que en esta investigación interesa es que su activación reduce la liberación de citocinas proinflamatorias las cuales se hacen presentes en pacientes que padecen obesidad, y esto por supuesto que implicaría la modulación del estado de inflamación crónica de bajo grado característico de esta enfermedad (47).

En individuos obesos, aparte del estado de inflamación, también se observa un aumento en el tono cannabinoide produciendo así una disfunción alimenticia, por lo que los ligandos antagonistas al receptor CB1 han sido estudiados para combatir la obesidad y problemas cardiometabólicos (47).

Sin embargo, existe una alta probabilidad de que el uso persistente del cannabis cause déficits neurocognitivos duraderos y afecte tanto la estructura como la función del cerebro, tanto que la Food and Drugs Administration (FDA) no aprueba la marihuana como una droga segura ni efectiva para ninguna indicación. Por su parte, La European Medicines Agency (EMA) sólo denomina al THC y al CBD como “huérfanos” con utilidad y seguridad terapéuticas aplicables solo a enfermedades raras. Esto sin dejar de lado que por supuesto se ven implicados procesos de laboratorio para extraer estos compuestos dando pauta a la preparación y almacenamiento incorrectos y desarrollar cualquier agente contaminante que puede resultar fatal para la salud humana. Existen hallazgos inconsistentes de la eficacia de y muy poca evidencia de su asociación con el riesgo de efectos adversos a corto y a largo plazo. Se requieren ensayos metodológicos bien diseñados cuantificables para confirmar los beneficios y daños del uso del cannabis y evaluar si vale la pena someterse a tratamientos de esta naturaleza (47).

Pero no todo está perdido y el SEC, sigue siendo una posibilidad esperanzadora para tratar obesidad y parecimientos adjuntos a esta. Se han realizado ensayos clínicos, en los que se compara la administración de un tratamiento farmacológico o no farmacológico con endocannabinoides.

Los fármacos más importantes que se han empleado para tratar la obesidad y el síndrome metabólico son rimonabant, taranabant, otenabant y orlistat entre muchos otros. El mecanismo de estos fármacos es a través del antagonismo inverso del receptor CB1 (48).

El rimonabant es un antagonista cannabinoide que evita la activación de cannabinoides endógenos. Se utilizó para tratar a pacientes obesos además de una dieta hipocalórica y realización de ejercicio. Desafortunadamente resultó que aumenta problemas psiquiátricos graves e incluso el riesgo de suicidio (48)

El taranabant es un agonista inverso del receptor cannabinoide-1 para tratar la obesidad por sus efectos anorexígenos. Sin embargo, en el ensayo fase III de este fármaco se estableció que, a mayores dosis, existe una mayor eficacia, pero también mayores efectos adversos (48).

El otenabant es también es un antagonista de los receptores CB1 utilizado para tratar la obesidad (48).

El orlistat es quien destaca entre estos debido a que es el único medicamento que altera la forma en que el organismo responde al ingerir grasa. Su mecanismo de acción radica en el intestino inhibiendo la actividad de la lipasa secretada por el páncreas, y así bloquea la digestión de grasas. Su estructura es la que parece tener la respuesta ya que se compone de una cadena alifática con una lactona y una leucina, lo que establece una gran similitud con la estructura de los triglicéridos y es clave para explicar su eficacia y seguridad. Es capaz de acoplarse a enzimas del sistema digestivo (lipasas) e impedir la hidroxilación de las grasas ingeridas. La grasa que no puede absorberse se elimina (48).

A pesar de que se han obtenido resultados significativos en el uso de rimonabant como taranabant u otenabant tales como mejoras en el peso corporal, disminución del perímetro de la cintura, del colesterol total, LDL y triglicéridos, se presentan correlaciones negativas con la salud mental, problemas gastrointestinales y la recuperación de peso tras dejar el tratamiento (48).

Estas problemáticas que se encuentran en el uso de fármacos endocannabinoides dificultan que la obesidad sea únicamente tratada de esta manera, no solo los

riesgos que muestran el uso de fármacos cannabinoides, sino también la dificultad y tiempo que implica obtener resultados obtenidos (48).

Finalmente, y dadas las características de las vías de señalización, receptores agonistas, antagonistas, funcionalidades de los mismos, y todos y cada uno de los posibles abordajes puntualizados ya analizados en esta investigación revelan a pesar de que existen diferentes maneras de tratar la obesidad, no se debe dejar de lado que existe la necesidad aun así de incluir medidas en la dieta y por supuesto hábitos deportivos y educación nutricional que brinden una mejor aceptabilidad de todas estas posibles terapias en el día a día de las personas que padecen obesidad en México y en el mundo.

## 9. CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad multifactorial que involucra diversas vías de señalización, existen modelos que permiten evaluar las distintas alternativas terapéuticas y sus posibles vías de inhibición. Es primordial diseñar tratamientos personalizados a cada paciente que se ajuste a sus necesidades, pero sobre todo que sea eficaz y seguro.

## 10. REFERENCIAS

1. Obesidad y Sobrepeso. (9 de junio de 2021). *Datos y Cifras*. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 2.- Suárez-Carmona, W., Sánchez-Oliver, A. J., & González-Jurado, J. A. (2017). Fisiopatología de la Obesidad: Perspectiva Actual. *Revista Chilena de Nutrición*, 44(3), 226-233.
- 3.- Song, Z., Xiaoli, AM y Yang, F. (2018). Regulación e Importancia Metabólica de la Lipogénesis de Novo en Tejidos Adiposos. *Nutrientes*, 10 (10), 1383.

- 4.- Espinoza-Salinas, A., González-Jurado, J., Molina-Sotomayor, E., Fuentes-Barría, H., Valenzuela, C. F., & Arenas-Sánchez, G. Movilización, Transporte y Oxidación de Ácidos Grasos: Mecanismos Fisiológicos asociados a la pérdida de peso. *Journal of Sport and Health Research*, 12.
- 5.- Salmerón, C. (2018). Adipogenesis in Fish. *Journal of Experimental Biology*, 221(Suppl\_1), jeb161588.
6. Bray, GA, Frühbeck, G., Ryan, DH y Wilding, JP (2016). Management of Obesity. *The Lancet*, 387 (10031), 1947-1956.
7. Mayoral, LPC, Andrade, GM, Mayoral, EPC, Huerta, TH, Canseco, SP, Canales, FJR, ... & Perez-Campos, E. (2020). Obesity Subtypes, Related Biomarkers, and Heterogeneity. *The Indian Journal of Medical Research*, 151 (1), 11.
8. Endalifer, M. L., & Diress, G. (2020). Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: a Systematic review. *Journal of Obesity*, 2020.
9. Costa, E. D., Cral, W. G., Murad, F. P., Lima, M., COSTA, E., CRAL, W., ... & FREITAS, D. (2021). Prevalence of Errors and Number of Retakes in Panoramic Radiography: Influence of Professional Training and Patient Characteristics. *Int. J. Odontostomat*, 15(3), 719-726.
10. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2018). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018*. [Conjunto de datos]. [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut\\_2018\\_presentacion\\_resultados.pdf](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf)

11. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, GaonaPineda EB, Lazcano-Ponce E, Martínez-Barnetche J, Alpuche-Arana C, Rivera-Dommarco J. (2021). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19*. Resultados nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública. <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2020/doctos/informes/ensanutCovid19ResultadosNacionales.pdf>
  
12. Kánter, I. (febrero de 2021). *Magnitud del Sobrepeso y Obesidad en México: Un cambio de estrategia para su erradicación*. [http://bibliodigitalibd.senado.gob.mx/bitstream/handle/123456789/5127/ML\\_197.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://bibliodigitalibd.senado.gob.mx/bitstream/handle/123456789/5127/ML_197.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  
13. Zhu, X., Yang, L. and Huang, K. (2020). Covid-19 and Obesity: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: goals and therapy*, 13, 4953.
  
14. Ghaben, AL and Scherer, PE (2019). Adipogenesis and Metabolic health. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20 (4), 242-258.
  
15. Frigolet, M. E., Dong-Hoon, K., Canizales-Quinteros, S., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2020). Obesidad, Tejido Adiposo y Cirugía Bariátrica. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 77(1), 3-14.
  
16. Vega-Robledo, G. B., & Rico-Rosillo, M. G. (2019). Tejido Adiposo: Función inmune y alteraciones inducidas por Obesidad. *Revista Alergia México*, 66(3), 340-353.
  
17. Chen, J., Lu, Y., Tian, M., & Huang, Q. (2019). Molecular Mechanisms of FOXO1 in Adipocyte Differentiation. *Journal of Molecular Endocrinology*, 62(3), R239-R253.

18. Ràfols, M. E. (2014). Tejido Adiposo: Heterogeneidad Celular y Diversidad Funcional. *Endocrinología y Nutrición*, 61(2), 100-112.
19. Revelo, R. R., Uribe, J. P., Jaramillo, A. M., Polanco, J. P., Rizo, P. C., Jaramillo, A. U., ... & Cendales, J. G. (2019). Acercamiento multifactorial a la Fisiopatología de la Obesidad. Modelo de abordaje COD2: COD2 approach model. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, 28(3), 145-151.
20. Pacheco-Gómez, V., Caballero-Zamora, A., Martínez-González, S., Prado-Rebolledo, O., & García-Casillas, A. (2021). Bioquímica y Vías Metabólicas de Polisacáridos, Lípidos y Proteínas. *Abanico veterinario*, 11.
21. Maggie S. Strable y James M. Ntambi (2010) Control genético de la Lipogénesis de Novo: Papel en la Obesidad inducida por la dieta, *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 45: 3, 199-214, DOI: 10.3109 / 10409231003667500
22. Aguillón-Osma, J., Loango-Chamorro, N., & Landazuri, P. (2019). Modelos Celulares Hepáticos para el estudio del Metabolismo de los Lípidos. Revisión de literatura. *Revista de la Facultad de Medicina*, 67(1), 109-116.
23. Mandarim-de-Lacerda, C. A., del Sol, M., Vásquez, B., & Aguila, M. B. (2021). Ratones como Modelo Animal para el Estudio del Tejido Adiposo y la Obesidad. *International Journal of Morphology*, 39(6), 1521-1528.
24. Yang, A. and Mottillo, E.P. (2020). Adipocyte Lipolysis: from Molecular Mechanisms of Regulation to Disease and Therapeutics. *Biochemical Journal*, 477(5), 985-1008.
25. López, J. (abril de 2018). *Consumo de Ácidos Grasos Libres y Triglicéridos Intramusculares en el Tejido Muscular después de un periodo de entrenamiento.*

<https://www.fisiologiadelejercicio.com/consumo-de-acidos-grasos-libres-y-trigliceridos-intramusculares-en-el-tejido-muscular-despues-de-un-periodo-de-entrenamiento/>

26. Cano, R., Villalobos, M., Aguirre, M., Corzo, G., Ferreira, A., Medina, M., ... & Cano, C. (2017). De la Obesidad a la Diabetes: la Insulino-Resistencia es un Mecanismo de Defensa Tisular y no una enfermedad. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 15(1), 20-28.

27. Le Duc, D., Lin, CC, Popkova, Y., Yang, Z., Akhil, V., Çakir, MV, ... & Schöneberg, T. (2021). Reduced Lipolysis in Lipoma Phenotypes Lipid accumulation in Obesity. *International Journal of Obesity*, 45(3), 565-576.

28. Ramírez, M., Garibay-Cerdenares, O. L., Martínez-Santos, V. I., & Parra-Rojas, I. (2017). Obesidad y Análisis Proteómico: su utilidad en la búsqueda de Biomarcadores y blancos terapéuticos de enfermedades metabólicas. *Investigación Clínica*, 58(3), 284-308.

29. Lobato-Huerta, S., Moneda-Rovira, J. V., López-Santos, H. A., & Martínez-Tovilla, Y. (2021). Revisión de hechos científicos y explicaciones vigentes de la epidemia de Obesidad. *Gaceta Médica de Bilbao*, 118(3), 178-191.

30. AYALA, I. P. (2019). Efecto diferencial de Ácidos Grasos y Carbohidratos sobre el Estrés Oxidativo y Función Mitocondrial en una línea celular de Hipotálamo.

31. Rosas Rojas, N. K. (2021). *Evaluación del sistema Redox hepático en un modelo animal con síndrome Diabetogénico* (Bachelor's thesis, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla).

32. Nallanthighal, S., Rada, M., Heiserman, J.P., Cha, J., Sage, J., Zhou, B., ... and Cheon, D.J. (2020). Inhibition of Fatty Acid Oxidation induced by collagen XI Alpha

1 triggers apoptotic Cell Death in Cisplatin-resistant ovarian Cancer. *Cell Death and Disease*, 11(4), 1-12.

33. Reyes, M. (2012). Biological characteristics of the Adipose Tissue: Adipocyte as an Endocrine Cell. *Rev. Med. Clin. Condes-2012*, 23(2), 136-144.

34. Vega-Robledo, G. B., & Rico-Rosillo, M. G. (2019). Adipose Tissue: Immune Function and alterations caused by Obesity. *Tejido Adiposo: Función Inmune y alteraciones inducidas por Obesidad*. *ergia M*, 66(3), 340-353.

35. Calderín Bouza, R. O. (2020). Generalidades sobre las consecuencias del sobrepeso corporal y de la Obesidad en la salud. *Revista Cubana de Endocrinología*, 31(1).

36. Sánchez, J. C., Romero, C. R., Muñoz, L. V., & Rivera, R. A. (2016). Adipose Organ, a Metabolic and Endocrine Regulating Rainbow. *Revista Cubana de Endocrinología*, 27(1), 105-119.

37. Soria-Lara, D. M., Gaitán-Vélez, B. V., Jiménez-Islas, H., & Miranda-López, R. (2019). El Sistema de Endocannabinoides como regulador de la Lipogénesis y su posible modulación por la Mangiferina. *Revista biomédica*, 30(2), 83-102.

38. Osei-Hyiaman, D., DePetrillo, M., Pacher, P., Liu, J., Radaeva, S., Batkai, S., ... & Kunos, G. (2005). Endocannabinoid activation at Hepatic CB 1 Receptors stimulates Fatty Acid Synthesis and Contributes to Diet-Induced Obesity. *The Journal of Clinical Research*, 115(5), 1298-1305.

39. Schmidt, SL, Bessesen, DH, Stotz, S., Peelor, FF, 3rd, Miller, BF y Horton, TJ (2014). Control Adrenérgico de la Lipólisis en Mujeres en comparación con Hombres. *Revista de fisiología aplicada (Bethesda, Md.: 1985)*, 117 (9), 1008–1019. <https://doi.org/10.1152/japfisiol.00003.2014>

40. Vázquez-Jiménez, J. G., Roura-Guiberna, A., Jiménez-Mena, L. R., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). El papel de los Ácidos Grasos Libres en la resistencia a la Insulina. *Gac Med Mex*, 153(7), 852-63.
41. Salazar, BS (2006). Vías de Señalización que participan en la regulación de la Lipólisis en Adipocitos. *Revista de Educación Bioquímica*, 25 (3), 80-84.
42. Gao, P., Jiang, Y., Wu, H., Sun, F., Li, Y., He, H., ... and Zhu, Z. (2020). Inhibition of Mitochondrial Calcium overload by SIRT3 prevents age- or Obesity-Related bleaching of Brown Adipose Tissue. *Diabetes*, 69(2), 165-180.
43. Jang, MH, Mukherjee, S., Choi, MJ, Kang, NH, Pham, HG, and Yun, JW (2020). Theobromine alleviates Diet-Induced Obesity in Mice Through Inhibition of Phosphodiesterase-4. *European Journal of Nutrition*, 59(8), 3503-3516.
44. Rodríguez, F. C. (2018). *Estudio de los Mecanismos Inmunopatológicos en Lipodistrofias adquiridas de tipo parcial y generalizado* (Doctoral Dissertation, Universidad Autónoma de Madrid).
45. Fernández, B., Choi, M., & Rodríguez, M. (2013). Nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) como segundos mensajeros. *Hipertensión Arter. Epidemiol. Fisiol. Fisiopatol. diagnóstico y Ter., 1ed ed., Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Buenos Aires*, 76-80.
46. Torres-Cabezas, P., Aguayo-Moscoso, S. X., Montalvo-Villagómez, M., Jara-González, F., Vélez-Paez, P. A., Velarde-Montero, G., ... & Vélez-Paez, J. L. (2022). Lactato y Catecolaminas: Respuesta Fisiológica en el paciente crítico. *Horizonte Médico (Lima)*, 22(1).

47. Millán-Guerrero, R. O., & Isais-Millán, S. (2019). Cannabis y los Sistemas Exocannabinoide y Endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gaceta Medica de México*, 155(5), 508-512.
48. Pérez García, A. (2022). Abordaje Terapéutico con Endocannabinoides en Obesidad y Síndrome Metabólico.

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

**UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

**LICENCIATURA QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**PROYECTO:** Vías de señalización de lipogénesis y oxidación de ácidos grasos en obesidad

**PROYECTO GENÉRICO:** Evaluación de productos relacionados con la salud.

**ALUMNA:** Zeltzin Yanelly Segura Paniagua

**MATRÍCULA:** 2143023172

**DIRECCIÓN:** Galeana 513, Col. Miguel Hidalgo 2da Sección, Tlalpan, CDMX.C.P. 14250.

**TELÉFONO:** 733-336-43-25

**CORREO ELECTRÓNICO:** [zelt.seg.31@gmail.com](mailto:zelt.seg.31@gmail.com)

**ASESORA INTERNA:** Dra. Ana Laura Esquivel Campos

**No. ECONÓMICO:** 33148

**Fecha de inicio:** 15 de Junio de 2021

**Fecha de terminación:** 15 de Diciembre de 2021

**Fecha de entrega:** Enero 2023

## 11. RESUMEN

### Introducción

La creciente problemática que enfrenta México y el mundo en cuanto al tema de obesidad, dio pauta e interés en realizar la búsqueda de información que permitió interpretar todos los procesos los cuales están implicados en la obesidad. La importancia de este proyecto puntualizó la recopilación de la información, estudios y avances existente respecto a las vías de señalización de la lipólisis, la lipogénesis y la oxidación de ácidos grasos en obesidad y comprender entonces qué sucede en cada una de estas vías. Asu vez se Identificaron los principales modelos que permiten evaluar las vías de señalización. Esto llevo a Correlacionar alternativas terapéuticas y las posibles vías de inhibición destacando sistema SEC y sus receptores, el ataque a perilipinas, potenciación de AMPc y el uso de tratamientos farmacológicos con moléculas capaces de actuar en estas vías de señalización inhibiendo o potenciando receptores clave en estas vías y por supuesto, alternativas que se encuentran en cierto tipo de alimentos o en el uso de fitoterapia como los cannabinoídes. Se concluye y plantea en esta investigación que la obesidad al ser una enfermedad sumamente compleja, evidentemente no se podrá tratar con una sola alternativa terapéutica. Se propone que se evalúe el estado patológico del paciente a tratar no solo por médicos o nutriólogos, sino por una comunidad multidisciplinaria y estudios alimentarios, epigenéticos, y emocionales que permitan el aporte de información para conocer las causas responsables de que el paciente padezca obesidad, y finalmente así personalizar no solo un tratamiento, sino los tratamientos que pudieran aplicarse exclusivamente a ellos, como una terapia personalizada que se ajuste complemente a sus necesidades pero sobre todo que sea eficaz.

**Palabras clave:** Obesidad, vías de señalización, lipólisis, lipogénesis, oxidación de ácidos grasos, receptores, terapia personaliza.

## Objetivos

### General

Identificar y describir las vías de señalización de lipogénesis y oxidación de ácidos grasos en obesidad, y vincularlas con alternativas terapéuticas que inhiban estas vías.

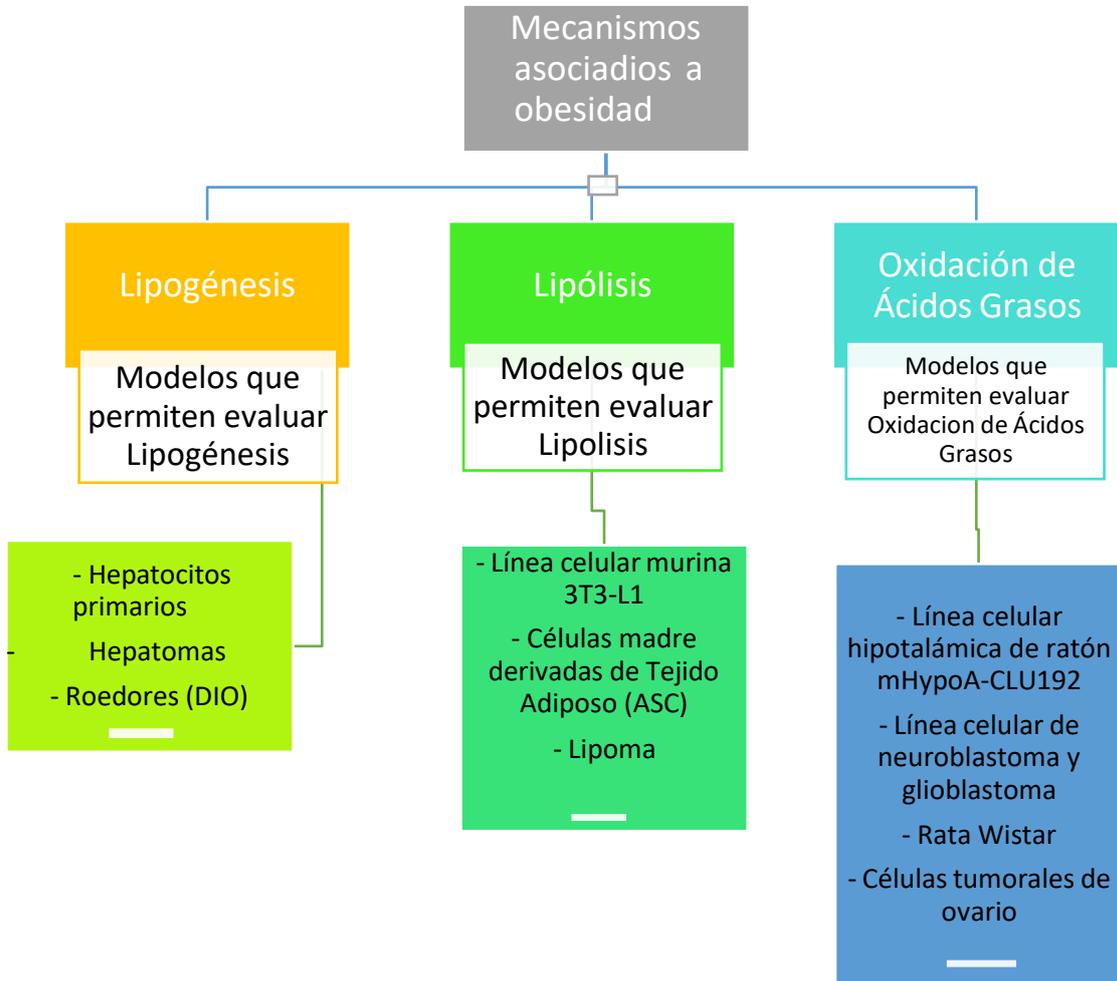
### Específicos

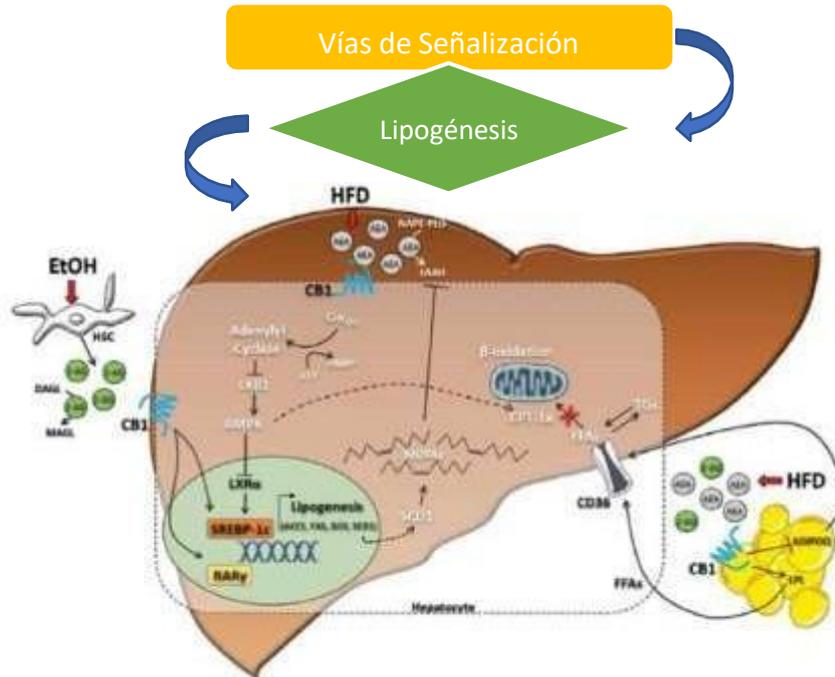
- 1.- Describir las vías de señalización de lipogénesis, oxidación de ácidos grasos y diferenciación de adipocitos en obesidad.
- 2.- Identificar los principales modelos que permitan evaluar las vías de señalización.
- 3.- Correlacionar alternativas terapéuticas y la posible vía de inhibición.
- 4.- Generar propuestas de nuevos estudios.

### Justificación

La creciente problemática que enfrenta México y el mundo en cuanto al tema de obesidad, conlleva a realizar la búsqueda de información que permita interpretar todos los procesos los cuales están implicados en la obesidad. La importancia de este proyecto radica en recopilar la información existente respecto a las vías de señalización de lipogénesis y oxidación de ácidos grasos en obesidad y comprender qué sucede en cada una de estas vías. Esto permitirá correlacionar alternativas de tratamiento eficaces en alguna etapa de la señalización, las cuales se pueden encontrar en los productos naturales y a su vez, proponer nuevas aplicaciones en otras vías de señalización con productos ya conocidos, permitiendo tener una posible alternativa para tratar la obesidad.

## Desarrollo

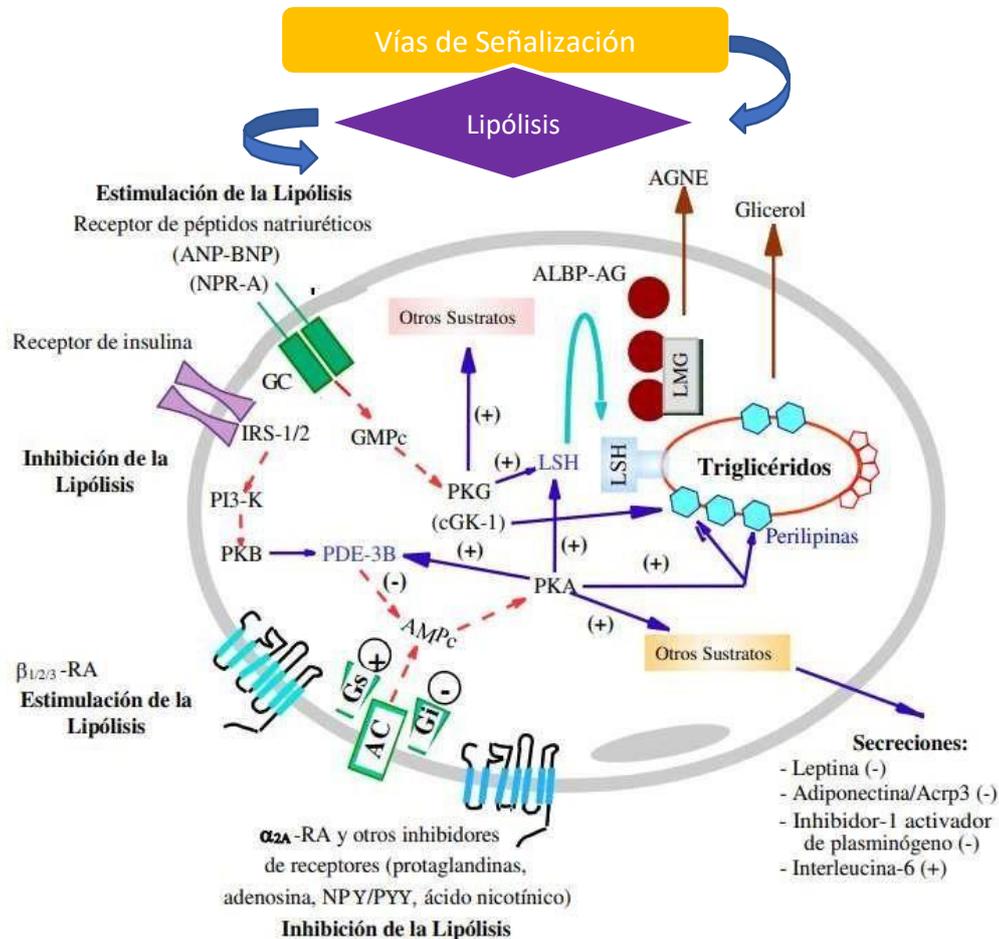




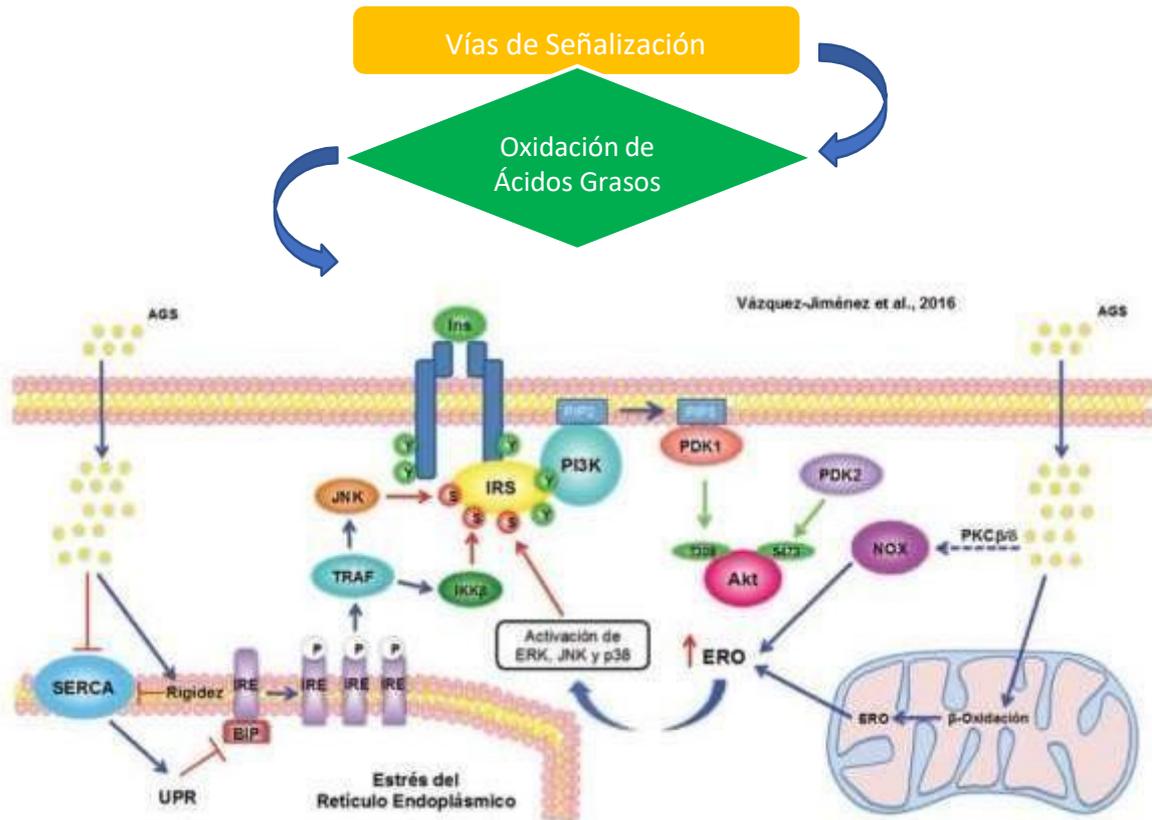
El sistema SEC conformado por receptores transmembranales CB1 y CB2 unidos a proteínas G poseen un complejo mecanismo de transporte membranar de alta afinidad. Es expresado por los adipocitos y al estimarse, impacta en el metabolismo de las grasas al equilibrar los niveles de la adiponectina proveniente de los adipocitos o bien, por el incremento de la actividad de la lipoproteína lipasa. Pero la participación del tejido adiposo en la lipogénesis de novo es menor comparada con la del del hígado (1).

La estimulación de CB1 en los hepatocitos expresa al factor de transcripción lipogénico SREBP-1 quien sus sus enzimas diana aumentan la síntesis de *novo* (acetil coenzima-A carboxilasa-1 y ácido graso sintasa (FAS)). El CB1 tiene un antagonista selectivo SR141716A quien disminuye la lipogénesis de novo hepática por medio de AMPK, el cual utiliza la vía dependiente del eje proteína cinasa Acinasa B1 (PKA/LKB1) del hígado y la inhibición (Gai/0) posterior de esta vía utilizando AMPc. AMPK, al mismo tiempo se encarga de inactivar al receptor hepático X alfa (LXRα), este actúa como sensor de los lípidos e induce la síntesis de ácidos grasos, así como el almacenamiento de triglicéridos en los hepatocitos. Por otra parte, el bloqueo de CB1 con SR141716A y con JD5037 reestablece la

abundante translocación de ácidos grasos a causa de que CD36 que sucede comúnmente al recibir una dieta alta en grasas (HFD por sus siglas en inglés) (1).



Al aumento en los niveles de AMPc, la activación de la proteína cinasa A (PKA) y la fosforilación activa tanto de la LSH como de la perilipina A, se les vincula con los eventos metabólicos, resaltando la LSH por destacar en la regulación de la lipólisis estimulada por receptores adrenérgicos. Por otro lado, las perilipinas son capaces de recubrir la superficie de las gotas de lípidos resguardando y regulando los procesos de almacenamiento y liberación de TAG. El principal objetivo es evitar la lipólisis en condiciones basales bloqueando el acceso de las lipasas citosólicas a los TAG almacenados (2).



El receptor, una vez activado a través de la insulina, procede a reclutar y fosforilar las principalmente a la IRS y Shc que son enzimas adaptadoras. Posterior a esto se encargan de coordinar los complejos moleculares los cuales desataran diversas cascadas de señalización intracelular. La IRS se encarga de mediar varias vías, pero la que destaca es la de PI3K/Akt, la cual es fundamental en la activación y la regulación de diferentes sucesos metabólicos como el transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno, proteínas y lípidos. Por otra parte, la proteína Shc se relaciona con la activación de la vía de las cinasas activadas por mitógeno, conocida como MAPK, encargada de nivelar funciones proliferativas y de crecimiento. Akt: proteína cinasa B; GLUT-4: transportador de glucosa 4; GSK3: proteína cinasa de la glucogeno sintasa 3; IRS: sustrato del receptor de insulina; PDK1: proteína cinasa dependiente de fosfoinositidos 1; PDK2: cinasa dependiente de fosfoinositidos 2; PI3K: cinasa de fosfatidilinositol 3; PIP2: fosfatidilinositol-4,5-bifosfato; PIP3: fosfatidilinositol-3,4,5- trisfosfato (3).



## Discusión

El desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las gastadas es como se comienza a estructurar la definición de obesidad en su carácter más fundamental. La respuesta yace en analizar los mecanismos asociados a la obesidad y las repercusiones que tienen en otros mecanismos para así poder tratar esta enfermedad.

En la lipólisis, se descomponen los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol y se exportan fuera de la célula para ser precursores de otras vías (4). Esta vía es regulada por el sistema nervioso a través de las catecolaminas (5) y para impedir que se efectúe, las perilipinas recubren la superficie de las gotas lipídicas, por lo que la clave es atacar a las perilipinas y dejar descubiertas las gotas lipídicas y actúen las lipasas, situación que ocurre en la mutación de proteínas en pacientes con lipodistrofias. Siendo esto una posible aplicación de terapia génica para tratar obesidad.

Por otro lado, la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos produce AMPc y a su vez activa a la PKA en los adipocitos estimulando la lipólisis (6). Pero, las catecolaminas se liberan ante las situaciones de estrés por lo que se incrementa el riesgo de comprometer la función cardíaca y esto impide el tratamiento adrenérgico ante enfermedades como la obesidad (7).

Por otra parte, en la lipogénesis, el sistema SEC como regulador de metabolismo conformado por receptores cannabinoides tipo CB o RCB. Los cannabinoides exógenos interactúan con el sistema endocannabinoide. El CBD, se une a CB1 reduciendo la liberación de citocinas proinflamatorias en obesidad (8). Sin embargo, su uso puede causar déficits neurocognitivos duraderos.

Existen fármacos para tratar la obesidad y el síndrome metabólico cuyo mecanismo es a través del antagonismo inverso del receptor CB1 (9).

El orlistat es quien destaca por inhibir la actividad de la lipasa secretada por el páncreas, y así bloquear la digestión de grasas.

Finalmente, y dadas las características de las vías de señalización y todos y cada uno de los posibles abordajes puntualizados en esta investigación revelan a pesar de que existen diferentes maneras de tratar la obesidad, no se debe ignorar la necesidad de incluir medidas en la dieta, hábitos deportivos y educación nutricional que brinden una mejor aceptabilidad de todas estas posibles terapias en el día a día de las personas que padecen obesidad en México y en el mundo.

## **Conclusiones**

La obesidad es una enfermedad multifactorial que involucra diversas vías de señalización, existen modelos que permiten evaluar las distintas alternativas terapéuticas y sus posibles vías de inhibición. Es primordial diseñar tratamientos personalizados a cada paciente que se ajuste a sus necesidades, pero sobre todo que sea eficaz y seguro.

## Referencias

1. Osei-Hyiaman, D., DePetrillo, M., Pacher, P., Liu, J., Radaeva, S., Batkai, S., ... & Kunos, G. (2005). Endocannabinoid activation at Hepatic CB 1 Receptors stimulates Fatty Acid Synthesis and Contributes to Diet-Induced Obesity. *The Journal of Clinical Research*, 115(5), 1298-1305.
2. Schmidt, SL, Bessesen, DH, Stotz, S., Peelor, FF, 3rd, Miller, BF y Horton, TJ (2014). Control Adrenérgico de la Lipólisis en Mujeres en comparación con Hombres. *Revista de fisiología aplicada (Bethesda, Md.: 1985)*, 117 (9), 1008–1019. <https://doi.org/10.1152/japplfisiol.00003.2014>
3. Vázquez-Jiménez, J. G., Roura-Guiberna, A., Jiménez-Mena, L. R., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). El papel de los Ácidos Grasos Libres en la resistencia a la Insulina. *Gac Med Mex*, 153(7), 852-63.
4. Yang, A. and Mottillo, E.P. (2020). Adipocyte Lipolysis: from Molecular Mechanisms of Regulation to Disease and Therapeutics. *Biochemical Journal*, 477(5), 985-1008.
5. Schmidt, SL, Bessesen, DH, Stotz, S., Peelor, FF, 3rd, Miller, BF y Horton, TJ (2014). Control adrenérgico de la Lipólisis en Mujeres en comparación con Hombres. *Revista de Fisiología Aplicada (Bethesda, Md.: 1985)*, 117 (9), 1008–1019. <https://doi.org/10.1152/japplfisiol.00003.2014>
6. Fernández, B., Choi, M., & Rodríguez, M. (2013). Nucleótidos Cíclicos (AMPc y GMPc) como segundos mensajeros. *Hipertensión Arter. Epidemiol. Fisiol. Fisiopatol. diagnóstico y Ter., 1ed ed., Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Buenos Aires*, 76-80.
7. Torres-Cabezas, P., Aguayo-Moscoso, S. X., Montalvo-Villagómez, M., Jara-González, F., Vélez-Paez, P. A., Velarde-Montero, G., ... & Vélez-Paez, J. L. (2022).

Lactato y Catecolaminas: Respuesta Fisiológica en el paciente crítico. *Horizonte Médico (Lima)*, 22(1).

8. Millán-Guerrero, R. O., & Isais-Millán, S. (2019). Cannabis y los Sistemas Exocannabinoide y Endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gaceta Médica de México*, 155(5), 508-512.

9. Pérez García, A. (2022). Abordaje terapéutico con Endocannabinoides en Obesidad y Síndrome Metabólico.