

Estratègies terapèutiques contra l'obesitat: teixit adipós

Agustín Alberto Bruzzese Novoa, Grau Bioquímica, curs 2012-2013

Introducció:

- Teixit adipós: teixit adipós blanc, marró i beige.
- 2009: interès per les seves qualitats terapèutiques relacionat amb la seva funció termogènica.
- Actualment: importància degut a l'epidèmia d'obesitat i diabetis a la societat → teràpies contra l'obesitat utilitzant el teixit adipós marró.
- Experiments amb ratolins obesos van permetre veure una disminució de l'activitat termogènica al teixit adipós marró als estímuls de fred i d'alimentació.
- **Objectiu:** teràpies actuals contra l'obesitat utilitzant el teixit adipós marró.

Termogenina/UCP1:

- En la termogènesis es busca l'oxidació de substrats metabòlics per les cèl·lules per tal de proveir a la cèl·lula d'una forma d'energia utilitzable, principalment ATP.
- Això s'aconsegueix mitjançant l'estimulació d'adrenoreceptors: α -adrenoreceptors i β -adrenoreceptors (Figura 1). D'aquesta manera aconseguim alliberar els triglicèrids que interaccionaran amb la UCP1 (Figura 2)
- Desacoblament a la mitocondria → UCP1
 - Procés pel qual s'obté energia en forma d'ATP
 - Capacitat d'unir-se amb una alta afinitat amb els nucleòtids de purina extramitocondrials, principalment ATP i GDP (Nicholls 1976)
 - Existència de formes actives i inactives de termogenina → el grau d'unió de nucleòtids de purina a la termogenina modularà el grau d'obertura de la via de conductància dels protons i la capacitat termogènica.
- Actualment s'ha comprovat que els àcids grassos actuen com a moduladors de l'activitat de la termogenina, de manera que hi ha tres formulacions de com poden actuar (Figura 2)

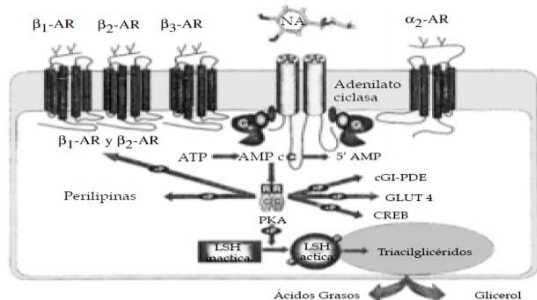


Figura 1: Cascada de senyals derivada de l'acció de les catecolamines (NA) sobre els diferents receptors adrenèrgics. [1]

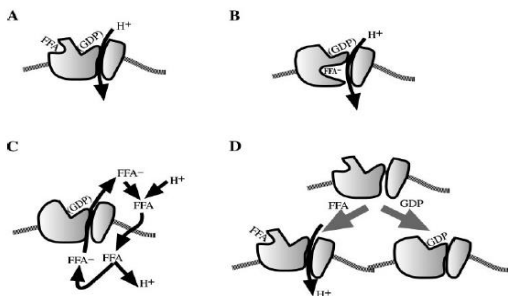


Figura 2: Hipòtesis de l'activació de la UCP1. El lloc d'unió del nucleòtid s'indica amb GDP, fet que implica que només quan aquest lloc estigui ocupat hi haurà transport de protons. [2]

Estratègies terapèutiques:

- Estratègia principal:
 - control de les respostes provinents del sistema nerviós somàtic. (Figura 3)
- Problema
 - complexitat dels mecanismes específics que causa la resposta de la termogenina i la falta de models animals
 - Activitat del teixit adipós i adaptació a la temperatura ambiental
- Solució
 - caracterització de les vies termogèniques → no exitós
 - Identificació de molècules específiques, i així provocar un efecte des del SNS específic pel teixit adipós marró → exitós (Figura 4)
 - Teràpia gènica → UCP1

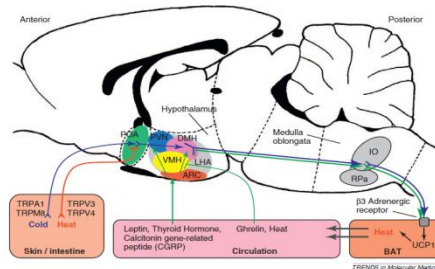


Figura 3: Regulació tèrmica i nutricional de l'activació simpàtica de BAT. Les línies blaves i vermelles representen circuits termogènics neuronals que responen al fred i a la calor, respectivament. Línees verdes representen les senyals nutricionals. [4]

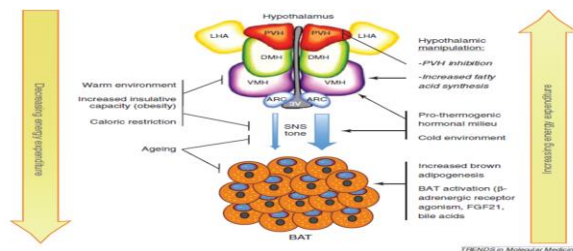


Figura 4: Factors que limiten la termogènesis contra les estratègies per activar el teixit adipós marró. Entorns de vida més càlida, l'augment de l'obesitat i l'envelliment serveixen per reduir l'activació de les vies de regulació termogèniques centrals, a més a més de la restricció calòrica. [4]

Conclusió:

- Els resultats (Taula 1) confirmen la utilitat de UCP1 com una nova diana terapèutica en el tractament i prevenció de l'obesitat.
- Falta obtenir resultats satisfactoris en humans
- 2012 => es proposa treballar a temperatures baixes → proporcionen avantatges terapèutics i redueixen la necessitat de la farmacologia.

Autors	Any	Teixit i espècie	Mètode de sobreexpressió	Conclusions del estudi
Larrarte y cols. ¹⁶	2002	Músculo esquelètic de ratna	No viral	Disminuye la tasa metabólica respiratoria
Kopeccky y cols. ¹⁷	2004	Tejido adiposo blanco de ratón	Transgénico	Mitiga la obesidad producida por factores genéticos o dietéticos
Klaus y cols. ¹⁸	2005	Músculo esquelètic de ratón	Transgénico	Disminuye la eficiencia energética
Ishigaki y cols. ¹⁹	2005	Hígado de ratón	Viral	Disipa el exceso de energía
González-Muniesa y cols. ²⁰	2005	Células (HepG2) de tumor hepático humanas	No viral	Disminuye la producción de ATP

Taula 1: Experiments representatius de les possibilitats terapèutica de la UCP1. [3]

Bibliografia:

1. Ángel Gil. (2002). Obesidad y genes. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada, Granada. 6-6
2. Barbara Cannon y Jan Nedergaard. (2004). Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. The Wenner-Gren Institute, The Arrhenius Laboratories F3, Stockholm University, Stockholm, Sweden. 83-83
3. Pedro González-Muniesa, Fermín I. Millagro, Javier Campián, J. Alfredo Martínez. (2005). Obesidad, termogènesis i UCP: una nueva possibilitat terapèutica. Departamento de Fisiología y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona.
4. Andrew J. Whittle, Miguel López, y Antonio Vidal-Puig. (2011). Using brown adipose tissue to treat obesity – the central issue. University of Cambridge Metabolic Research Laboratories, Level 4, Institute of Metabolic Science, Box 289, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK, CB2 0QQ. 366-11
5. Fernando Mönckberg Barros. (2012). Las Complejas Funciones del tejido graso. Universidad Diego Portales. 120-10
6. Jun Wu, Pontus Boström, Lauren M. Sparks, Li Ye, Jang Hyun Choi, An-Hoa Giang, Melin Khandekar, Kirsí A. Virtanen, Pirjo Nuutila, Gert Schaart, Kexin Huang, Hua Tu, Wouter D. van Marken Lichtenbelt, Joris Hoeks, Sven Enerbäck, Patrick Schrauwen, and Bruce M. Spiegelma. (2012). Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. Dana-Farber Cancer Institute and Department of Cell Biology, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA. 11-405