

## ENTENDIENDO A LA OBESIDAD A TRAVES DE LA BIOLOGIA INTEGRATIVA DEL ADIPOCITO

**Raul A. Bastarrachea, M.D.**  
**Staff Scientist**  
**Department of Genetics**  
**Auxology and Metabolism Working Group**  
**Southwest Foundation for Biomedical Research**  
**San Antonio, Texas, USA**  
**Email: raulbs@darwin.sfbr.org**

**CONTEXTO.** El tejido adiposo es reconocido actualmente como un órgano multifuncional, ya que además de cumplir su función de almacén de los depósitos de grasa, el adipocito maduro es considerado un órgano endocrino y paracrino, que secreta sustancias bioactivas que controlan las funciones de otros órganos. Se han denominado adipocinas, y ejercen una profunda influencia en los fenómenos proinflamatorios y protrombóticos que desencadenan el proceso ateromatoso y la diabetes tipo 2. Estas sustancias bioactivas incluyen ácidos grasos libres, prostaglandinas, hormonas, proteínas involucradas en la regulación del balance energético, el control del hambre y saciedad, el metabolismo de los lípidos, la sensibilidad a las acciones a la insulina, el sistema alternativo del complemento, la homeostasis vascular, la regulación de la presión arterial y la angiogénesis.

La obesidad por definición implica un exceso de grasa corporal. Este exceso de grasa corporal, principalmente visceral, se correlaciona con la aparición de la enfermedad arterial coronaria. También parece ser el factor desencadenante de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, consideradas como el factor central en la fisiopatología del Síndrome Metabólico. Aunque la evidencia epidemiológica y fisiopatológica es contundente, no existe aun la evidencia a nivel molecular y genómico que con completa claridad explique la ocurrencia de estos desordenes metabólicos y hemodinámicos que vinculan el metabolismo del tejido adiposo con la disfunción endotelial.

Es por esto que hoy en día el estudio de la obesidad debe incluir niveles de comprensión que como un abanico nos transporten desde el conocimiento genómico que implica la causa última de la enfermedad, hasta sus datos clínico-patológicos para diagnosticarla y tratarla en la práctica diaria. Básicamente, 5 niveles son suficientes para entender con solidez qué significa la obesidad hoy en día: 1) nivel genómico que incluye el transcriptoma, 2) nivel molecular, 3) nivel fisiológico que incluye la fisiopatología, 4) nivel clínico y 5) nivel farmacológico que incluye el farmacogenómico.

**NIVEL GENOMICO.** El primer nivel involucra comprender cómo y qué heredamos de nuestros ancestros y familiares que nos predisponen a padecer esta enfermedad. Entender que la clave de la herencia se encuentra en el núcleo celular que contiene 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. Estos cromosomas son grandes unidades lineales que se dividen en locus o regiones, que contienen lo más importante a considerar: los genes (genoma). Estos genes son secuencias de DNA que codifican y dan la orden para la síntesis o transcripción de proteínas (transcriptoma), y se dividen en segmentos denominados alelos. Entender también cuáles son los tres tipos más generales de alteraciones hereditarias que comprenden: a) las enfermedades en donde un sólo gen es el alterado como son la fibrosis quística o la hemofilia; b) las aberraciones cromosómicas cuya representatividad se manifiesta por el ejemplo del síndrome de Down; y c) las enfermedades poblacionales poligénicas complejas comunes, altamente prevalentes entre las que sobresale la obesidad como el arquetipo de este tipo de padecimientos.

La búsqueda de genes que predisponen a la obesidad se divide en 2 estrategias generales: A) buscar alteraciones en humanos en un gen específico que ha

demostrado expresar o bloquear la expresión de un producto alterado en modelos roedores causando obesidad, a través de asociar personas obesas vs. delgadas, diabéticas vs. normoglicémicas, para determinar si la alteración observada en esos modelos animales está presente en los humanos enfermos y ausente en los sanos, como causa del padecimiento. B) El segundo enfoque proviene de reclutar grandes árboles genealógicos de familias que comprendan mínimo 3 generaciones, para que las mediciones que reflejan la actividad y expansión del tejido adiposo denominadas antropométricas (peso, talla, IMC), hemodinámicas (tensión arterial), bioquímico-metabólicas (glucosa, colesterol, leptina, adiponectina, etc.) también denominadas fenotipos por los genetistas, variables por los estadísticos, factores de riesgo por los epidemiólogos, o parámetros clínicos por los médicos y nutriólogos, sean vinculadas con escaneos genómicos a nivel del DNA extraído de los leucocitos de cada integrante del árbol genealógico. Dicho escaneo pretende detectar locus o regiones cromosómicas a través de marcadores polimórficos, donde definitivamente se encuentran los genes con variantes alélicas poblacionales vinculadas con los fenotipos que se utilizan para medir la obesidad.

**NIVEL MOLECULAR.** Este nivel ejemplifica cómo desde el genoma y transcriptoma, si conocemos la biología del gen en cuestión, se establece la conversación cruzada normal o alterada entre el núcleo celular (a través de la expresión de receptores denominados factores nucleares en la membrana nuclear), para interactuar en el citosol con las señales postreceptor dentro de las células, que transmiten el mensaje desde los receptores de las membranas celulares, integrando la información desde el medio externo que baña cada célula, a través de mensajeros a distancia: citokinas, factores de crecimiento u hormonas circulantes. En la actualidad esta conversación cruzada entre el núcleo con sus factores nucleares, el citosol con sus moléculas denominadas segundos mensajeros y la membrana celular a través de sus receptores, nos ha aclarado con bastante precisión como se vincula la disfunción endotelial con las bases moleculares y celulares del tejido adiposo:

a) Los ácidos grasos libres penetran al músculo y bloquean la señalización de la insulina a través de aumentar la expresión de la PKC $\alpha$ , inhibiendo la expresión de PI3K, inhibiendo consecuentemente la expresión y translocación de GLUT4 para bloquear el transporte facilitado de glucosa hacia la célula. De esta manera se desencadena un estado hiperglicémico.

b) Al existir una mayor acumulación de grasa existe una menor expresión de adiponectina, que es la adipocina expresada exclusivamente en el adiposito. El TNF- $\alpha$  es una molécula altamente deletérea, involucrada en la inflamación y disfunción endotelial y en la resistencia a la insulina, y es expresada por el macrófago, el endotelio y el adipocito. Es un antagonista fisiológico molecular de la adiponectina. En el endotelio, el TNF- $\alpha$  provoca que la adiponectina al viajar desde la grasa y penetrar a la célula endotelial, no pueda inhibir la expresión del factor proinflamatorio más potente denominado NF- $\kappa$ B, y no pueda ejercer sus acciones de inhibir la producción de moléculas de adhesión ICAM y VCAM, inhibir la migración de músculo liso vascular hacia la intima, inhibir la conversión de monocitos a macrófagos, e inhibir que estos macrófagos engloben LDL oxidadas, dando lugar a las células espumosas y a la placa ateromatosa. La interacción de TNF- $\alpha$ , adiponectina y NF- $\kappa$ B es clave en entender el eje adipo-vascular desde un punto de vista molecular.

c) Un exceso de grasa implica un exceso de leptina circulante. Esta hormona no puede cumplir sus acciones liporreguladoras a nivel de tejidos no adiposos (músculo, hígado, célula beta del páncreas), ya que su falta de señalización impide que se exprese AMPK, y estimula la sobreexpresión de SREBP-1c, dando lugar a que los genes lipogénicos (ACC, FAS) acumulen triglicéridos y ácidos grasos libres, y los lipooxidativos (CPT-1, ACO) no estimulen a la mitocondria para oxidarlos, dando lugar a lipotoxicidad, lipopoptosis y resistencia a la insulina.

d) La enzima 11 $\beta$ HSD1 que convierte cortisona a cortisol activo parece ser clave en explicar esta resistencia a la leptina a nivel de tejidos no adiposos,

provocando lipotoxicidad y resistencia a la insulina.

e) La producción incrementada de citocinas inflamatorias por el tejido adiposo en exceso (TNF-alfa, IL-6, CRP, PAI-1) y los reactantes de fase aguda (amiloide sérico A, haptoglobina) ha provocado que se postule a la obesidad como un estado inflamatorio crónico de bajo grado. Esta inflamación crónica subclínica del adipocito es semejante a la inflamación crónica subclínica del endotelio que caracteriza al Síndrome Metabólico.

f) El tráfico de ácidos grasos dentro del mismo adipocito es otro paradigma que empieza a esclarecerse, ya que las proteínas transportadoras de ácidos grasos denominadas FABP, específicamente las Ap2, cuya función exclusiva es transportar a las grasas en el medio acuoso citosólico del adipocito, cuando son bloqueadas en roedores a través de ingeniería genética por técnicas de knockout, evitan sorpresivamente el desarrollo de diabetes tipo 2, aún en presencia de obesidad.

**NIVEL FISIOPATOLOGICO.** Este nivel nos transporta a entender que los órganos involucrados en la génesis de la diabetes tipo 2 y la enfermedad vascular aterosclerosa han aumentado desde el famoso triunvirato (célula beta, músculo e hígado), pasando por la importante inclusión del adipocito como el cuarto mosquetero, hasta su segunda generación (célula endotelial, macrófago y sistema nervioso) comunicándose entre sí, a través de hormonas de la adipocidad (leptina, insulina), del eje hipotálamo-pituitario-adrenal con su producto final cortisol, los sistemas anabólicos y catabólicos intrahipotalámicos, las citocinas proinflamatorias y protrombóticas y los factores de crecimiento circulantes.

**NIVEL CLINICO.** Es por esto que hoy en día, entender a la obesidad y sus comorbilidades es poder interpretar los criterios clínicos del síndrome metabólico como la interacción de vías endocrino-metabólicas, protrombóticas y proinflamatorias secundarias a un exceso y/o disfunción del tejido adiposo, o en su caso, a una hipoadiponectinemia (independiente de la acumulación de grasa corporal), que dan lugar a una inflamación crónica subclínica endotelial, secundaria a una inflamación de bajo grado crónica y subclínica en el tejido adiposo, que involucra al sistema cardiovascular, nervioso central e inmunológico, bajo la influencia de factores genéticos, sociales y culturales.

**NIVEL FARMACOGENOMICO.** Un análisis profundo y cuidadoso nos conduce a reflexionar sobre los enfoques farmacológicos actuales para tratar las comorbilidades más importantes de la obesidad (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemias) y nos obliga a reconocer que dichos enfoques fueron desarrollados en ausencia de objetivos moleculares definidos, o más aún, sin un sólido conocimiento de las bases moleculares íntimas de estas enfermedades. Afortunadamente, en los últimos años ha existido una explosión en el conocimiento de las vías bioquímicas, y genéticas relacionadas con el desarrollo del síndrome metabólico. Este conocimiento ha dado lugar a una inmensa variedad de objetivos moleculares farmacológicos basados en la identificación de sus funciones biológicas involucradas en aspectos claves en la patogénesis de este síndrome, situación que ha propiciado la propuesta de considerar categorías mecanísticas para clasificar nuevos enfoques farmacológicos para tratar la diabetes. Dichas categorías se mencionan a continuación: a) fármacos para disminuir la adiposidad y corregir la lipotoxicidad, b) fármacos reductores de la producción excesiva de glucosa hepática, c) fármacos que incrementan la secreción de insulina estimulada por glucosa, d) fármacos específicos para objetivos moleculares en la vía de señalización de la insulina.

**CONCLUSIONES.** Para finalizar, un ejemplo contundente para poder traducir los niveles y entender hoy en día la obesidad, sería el descifrar, de acuerdo a estos niveles de comprensión, qué es lo que sucede al encontrarnos frente a un individuo con obesidad, reflejada por un IMC mayor a 30, niveles de glucosa en ayuno mayores a 100 mg/dl (disglucemia-prediabetes), circunferencia abdominal mayor a 102 cms, y triglicéridos por arriba de 150 mg/dl. El integrar el diagnóstico de Síndrome Metabólico y obesidad nos conlleva a determinar que esta persona está en más riesgo de

desarrollar enfermedad arterial coronaria prematura (**nivel clínico**). Es valido suponer que este cuadro clínico es el reflejo de un aumento de las vías que estimulan la ingesta de alimentos en el hipotálamo, un aumento en los depósitos de grasa corporal, resistencia a la insulina, e hiperinsulinemia y un exceso de acumulación de triglicéridos en tejidos no adiposos secundario a lipotoxicidad, e hiperleptinemia, y a un aumento en la actividad funcional del eje hipotálamo-pituitario adrenal (**nivel fisiopatológico**). Esta nula actividad de la leptina y la insulina a nivel de sus receptores en hígado, músculo, endotelio, páncreas y adipocito, no es capaz de inhibir la expresión de los genes lipogénicos que dan lugar a disfunción mitocondrial y a estrés oxidativo, alterando la expresión genética de los productos proteicos desde el núcleo hacia el retículo endoplásmico (**nivel molecular**). Es por lo que en la actualidad, se pretenden diseñar fármacos antiobesidad en base a sólidos preceptos moleculares y genéticos (**nivel farmacogenómico**) que aunque no son capaces de curar y prevenir la aparición de la enfermedad, mejoraran mucho su pronóstico a largo plazo. Y aunque aun no se han encontrado genes con variantes alélicas específicas (**nivel genómico**) a las que se le atribuyan ser las causantes de la obesidad a nivel poblacional, variantes que se supone se encuentran en el o los genes (oligogenes) responsable de esta pandemia, y que serían consideradas como la causa última de la enfermedad en la población en general, el constatar cuanto se ha avanzado en los últimos 10 años, nos llena de optimismo.

**FAVOR DE VISITAR LA PÁGINA WEB:**

**[http://www.sfbr.org/pages/genetics\\_cv.php?u=85](http://www.sfbr.org/pages/genetics_cv.php?u=85)**

**Y ENTRAR A “MORE PUBLICATIONS” AL FINAL DE LA PAGINA PARA ENCONTRAR LITERATURA SELECTA GRATUITA REFERENTE A ESTE ESCRITO.**