
ALTERNATIVAS BIOMOLECULARES EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

BIOMOLECULAR OPTIONS IN TREATING OBESITY

Fernando Lizcano, MD., PhD*
Diana Vargas, Biol., MSc, PhD (C)**

RESUMEN

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública que cobija tanto a países desarrollados como a aquellos en vía de desarrollo. En la mayoría de los casos las políticas de salud no han tenido el efecto deseado para reducir la prevalencia de esta patología y muchos de los fármacos útiles para contrarrestar la obesidad no han podido continuar en el mercado debido a serios efectos secundarios. Algunas alternativas terapéuticas más agresivas como la cirugías reductivas han demostrado una utilidad restringida. Incluso, recientes observaciones han puesto de manifiesto las consecuencias a largo palzo de este tipo de intervenciones. En la búsqueda de nuevas estrategias para el tratamiento de la obesidad se ha investigado, tanto en la propia célula grasa como

en los genes que podrían ser modificados y cuya función está enfocada en regular el gasto calórico y la termogénesis adaptativa. Algunos de estos genes son modificados por factores de transcripción que pueden determinar la característica fenotípica de la célula grasa. Recientemente se ha observado que en la persona adulta es posible evidenciar vestigios de célula grasa parda que puede gastar energía en forma de calor y esta modificación podría ser una alternativa terapéutica en la obesidad. Nuestro grupo de investigación ha observado que mediante la modificación de la función de la proteína del retinoblastoma (pRb) se pueden aumentar los genes que estimulan la pérdida calórica en el adipocito.

Palabras clave: Grasa Parda, Obesidad, transcripción, EID1, transdiferenciación

* Centro de Investigación Biomédica Universidad de La Sabana (CIBUS). Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Km7 Autopista Norte de Bogotá. Chía. Cundinamarca. Autor principal: Fernando Lizcano MD., PhD. Facultad de Medicina Universidad de La Sabana. Km 7 autopista Norte de Bogotá. Tel: 861 5555 ext. 2623. Fax: 861 5555 ext. 2626. Email: fernando.lizcano@unisabana.edu.co. El doctor Lizcano es el actual presidente de la Asociación Colombiana de Endocrinología. Recibido: 21 de septiembre de 2010. Aceptado: 11 de octubre de 2010.

ABSTRACT

Obesity is a public health issue for both developed and third world countries. Although many efforts have been made to reverse the trend of this prevalent pathology, no results have been obtained with public health policies in most cases. Furthermore, many medicines approved for treatment of obesity have been withdrawn from the market due to serious side-effects. Limited usefulness has been observed with aggressive alternative treatments such as bariatric surgery. Recent findings question these intervention procedures due to adverse long-term consequences. In searching for new strategies in treatment of obesity, research has been conducted on the fat cell itself and in genes susceptible to modification that regulate caloric expenditure and adaptive thermogenesis. Some of these genes are modified by transcription factors that determine characteristic fat cell phenotype. New research has shown brown fat remnants in adult people, with the possibility of heat energy expenditure, an eventual alternative treatment for obesity. Our group of investigators has observed that, through retinoblastoma protein function (pRb) modification, it is possible to increase the number of genes that stimulate caloric expenditure in the adipocyte.

Key words: Brown fat, obesity, transcription, EID1, transdifferentiation

INTRODUCCIÓN

La reducción de peso es un desafío para las personas obesas que requiere un esfuerzo mayúsculo. Esta circunstancia es exigente, tanto por la decisión en cambiar el estilo de vida que incluye modificación en la dieta, ejercicio, manejo del estrés, y en algunas ocasiones, variación en las relaciones sociales y familiares (1-4). La ayuda terapéutica

es poca, dado que muchos de los fármacos útiles para restringir el consumo calórico, disminuir la sensación de hambre o mejorar la termogénesis, han sido retirados del mercado debido a serios efectos adversos (5-7).

ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS

Múltiples estrategias han sido planteadas para el tratamiento farmacológico de la obesidad y nuevas investigaciones dan más luces para combatir esta enfermedad (8,9). No obstante, dada la complejidad etiológica, un fármaco óptimo es difícil de concebir, pues son múltiples los genes comprometidos en diferentes vías metabólicas que influyen en esta patología (10-12). En términos generales los fármacos en desarrollo y en vía de investigación preclínica y clínica pueden estar incluidos en estas cuatro vías farmacológicas:

- Primero, factores que limitan la absorción de nutrientes en el tracto gastrointestinal.
- Segundo, moduladores de las hormonas segregadas tras la alimentación, que controlan la función intestinal y la pancreática, que podrían influir en el centro del hambre y la saciedad en el hipotálamo.
- Tercero, los fármacos que modifican los procesos adipogénicos y la utilización de energía en el tejido adiposo y músculo.
- Cuarto y último, existe una gran cantidad de fármacos moduladores de los neurotransmisores dentro del sistema nervioso central, propuestos como moduladores del balance energético y del comportamiento alimentario. Este último grupo es el de mayor dificultad, pues los fármacos no logran discernir una vía neurotransmisora de otra y los efectos secundarios en el sistema nervioso central son serios (6, 13).

Otros métodos que han procurado la reducción en la prevalencia de la obesidad son las campa-

ñas públicas que promueven la reducción de la ingesta calórica, aumento de la actividad física y apoyo psicológico para mejorar el comportamiento alimentario. Estas campañas llevan más de dos décadas sin lograr los éxitos esperados, incluso algunos estudios mencionan que luego de 5 años de promoción en estos aspectos, menos del 10% de los pacientes han mantenido el descenso de peso mediante modificaciones del estilo de vida (14,15).

Alternativas más agresivas como la cirugía, indicada para pacientes con un índice de masa corporal (peso kg/estatura mts²) mayor a 40, o de 35 si presentan comorbilidad. La cirugía bariátrica está utilizándose a veces en forma indiscriminada, con consecuencias serias e incorregibles en el sistema gastrointestinal. Estos procedimientos quirúrgicos tienen un excelente resultado en algunos pacientes con las indicaciones precisas. No obstante, esta intervención requiere supervisión médica luego de haber sido realizada y no está exenta de efectos secundarios a largo plazo (16-18).

Una posible alternativa en la terapia de la obesidad es buscar directamente un efecto en la célula grasa y evaluar la posibilidad de modificar su función. El tejido adiposo se puede clasificar en dos tipos según su estructura, localización, color, vascularización y función: el tejido adiposo blanco (conocido por las siglas en inglés como WAT) y el tejido adiposo marrón o pardo (conocido por siglas en inglés como BAT). El primero es señalado por su capacidad de almacenar energía en forma de triglicéridos y el segundo, como regulador de la termogénesis adaptativa y el gasto eficiente de energía a través de la producción de calor como un mecanismo de defensa en respuesta al frío, aún en humanos adultos (19-20). Además, el WAT posee una enorme capacidad de expansión, lo que posiblemente fue un mecanismo clave de adaptación para hacer frente a los largos periodos de escasez

de alimento afrontados por nuestros ancestros. Sin embargo, en la actualidad existe un denso suministro de calorías acompañado de una vida sedentaria, por lo que la sobrecarga de energía ha causado la epidemia de la obesidad en todo el mundo (21,22). Por otro lado está el BAT, un tejido termogénico clave que en principio se consideraba activo sólo en roedores y en bebés; pero hay algunas observaciones recientes que informan la presencia de depósitos significativos de BAT en individuos sometidos a bajas temperaturas; lo interesante de algunos de estos informes es que personas con obesidad no son capaces de activar este tipo de grasa (23-27). Adicionalmente, el BAT posee toda la mecánica enzimática para almacenar lípidos en múltiples gotas (multiloculares), en oposición a las células adiposas blancas que son uniloculares. También poseen altos niveles de mitocondrias donde se genera el desacoplamiento de la cadena transportadora de electrones realizada por la proteína UCP1 (Uncoupling protein 1) (28,29) generando la pérdida del gradiente de protones para evitar la producción de ATP y liberar la energía acumulada en forma de calor. La habilidad de activar el desarrollo de grasa parda o de proteínas capaces de gastar en forma eficiente la grasa acumulada en el adipocito blanco, es una promisoría herramienta de investigación en el tratamiento de la obesidad (30,31).

Un potente activador que regula la diferenciación tanto de grasa parda como blanca, es el receptor nuclear PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma); es sin duda un componente de la maquinaria que regula la formación de cada uno de estos tipos celulares (32,33). Incluso es un potencial blanco farmacéutico ya que los ligandos sintéticos para esta molécula generan sensibilidad a la insulina y disminuyen la producción de adipocitoquinas que generan resistencia a la misma, como la Resistina y el Factor de necrosis tumoral (TNF). Pero junto a estos beneficios se han observado

también alteraciones adversas como aumento de peso y retención de líquidos, entre otros (34).

TEJIDO ADIPOSO PARDO EN HUMANOS

Como se mencionó, el adipocito marrón no acumula energía, por tanto no genera los efectos indeseables de obesidad que tiene el adipocito blanco; por tanto, si el problema de la obesidad proviene precisamente de la acumulación de energía en el adipocito, un promisorio tratamiento sería mejorar la eficiencia en el gasto energético, lo que puede ser logrado a través de la activación de la termogénesis. Precisamente la acumulación de triglicéridos suministraría el combustible para activar la señalización que desencadenaría en la activación

de UCP1 para generar el desacoplamiento de la cadena transportadora de electrones y la liberación de calor (35). Este mecanismo puede ser logrado a través de la proliferación de tejido graso pardo en el adulto o vía activación de proteínas como UCP1 en el adipocito blanco. Hay además otras investigaciones clínicas que reportan la presencia de grasa marrón en las personas adultas. Incluso se menciona que la activación de un máximo de 50g de tejido pardo podría relacionar un 20% del gasto energético, lo que correspondería a una disminución de 20kg de peso por año (36,37). Figura 1.

Entre las moléculas que pueden modular el gasto energético vía activación de UCP1 se encuentra la proteína del retinoblastoma (pRb). La

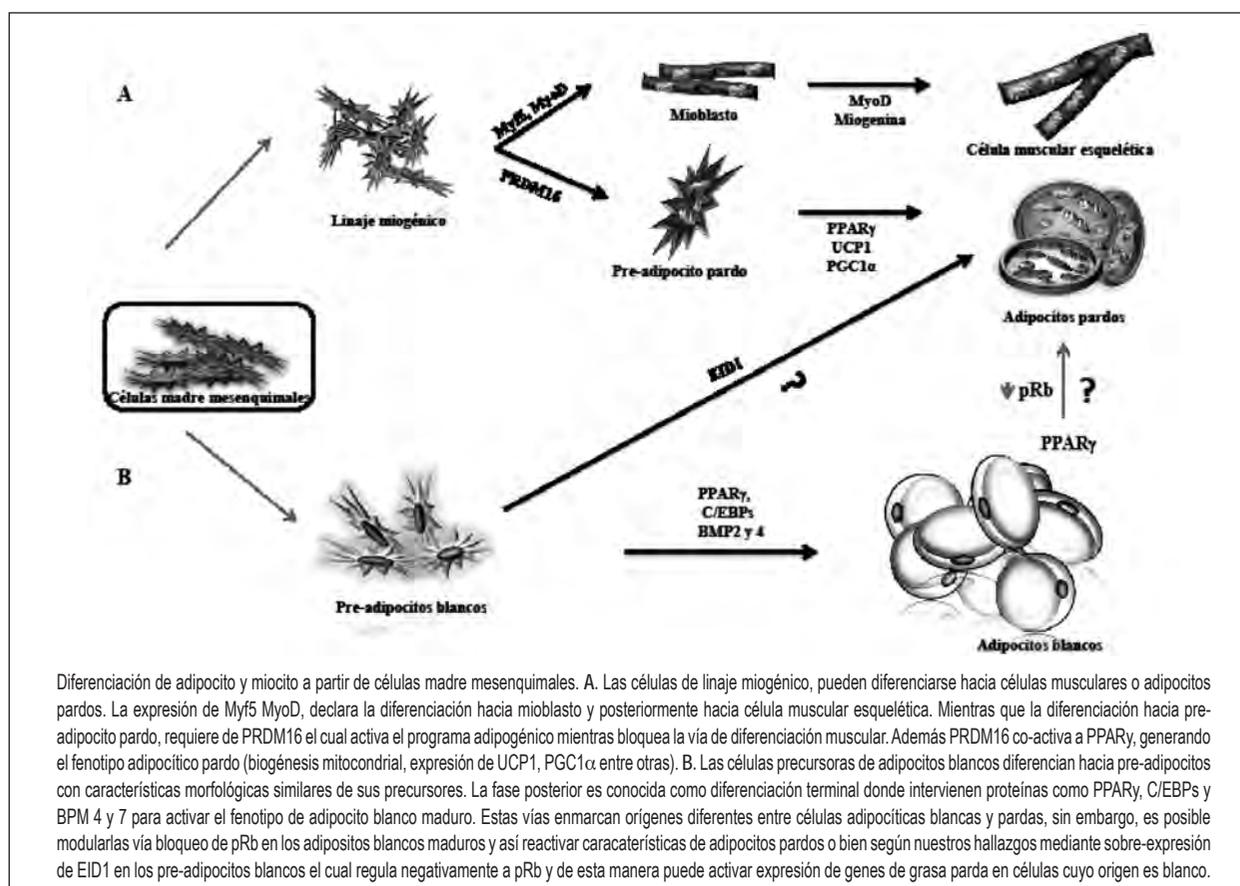


Figura 1.

supresión de la expresión de este gen en células fibroblásticas embrionarias de ratón presenta una activación de genes de grasa marrón, incluso en condiciones en las que los ratones son sometidos a dieta rica en calorías que los hace resistentes a la obesidad (37-39). La pRb no se expresa en células precursoras del adipocito marrón; en el pre-adipocito blanco se une a los promotores de PGC1 α (*peroxisome proliferator activated receptor g activator*), cuya función es generar biogénesis mitocondrial en las células pardas para aumentar la eficiencia del gasto calórico (37).

Las investigaciones de nuestro grupo se han enfocado en el estudio del adipocito y de la acción de proteínas que puedan tener la posibilidad de influir en la expresión de genes involucrados en la eficiencia del gasto energético. Tanto nosotros como otros grupos, clonamos la proteína reconocida como EID1 (*E1A-like inhibitor of differentiation*), descrita como una molécula que inhibiría la diferenciación de células musculares y que podría tener un papel relevante en la diferenciación celular por su asociación a pRb (40-41). El EID1 reduce la actividad de los co-activadores p300 y mediante este mecanismo puede bloquear la activación transcripcional. Hemos observado que el EID1 reduce la activación de algunos receptores nucleares en presencia del ligando (42). Esta acción es efectivamente ejercida por una disminución de la capacidad del coactivador p300 de ayudar en la activación transcripcional de los receptores de hormonas tiroideas (TR), estrógenos (ER) y el activador del peroxisoma (PPAR) (43). Teniendo en cuenta su efecto en las células musculares que son originarias de la misma línea germinal del adipocito, nos propusimos estudiar el papel de esta proteína sobre la diferenciación de células adiposas (44). Algunas observaciones iniciales en un modelo de células de preadipocito unipotente 3T3-L1 originados de ratón mostraron que el EID1 reduce la acumulación de grasa en el

proceso de diferenciación de estas células, lo que en principio fue atribuido a una reducción de la actividad del receptor nuclear PPAR γ (45). No obstante, dado que esta reducción no demostraba cuál era la causa específica de la acumulación de triglicéridos, evaluamos la posibilidad de una posible transdiferenciación del adipocito blanco hacia el adipocito marrón (o pardo). De esta forma, el aumento de la eficiencia en el gasto energético generada por EID1 podría corresponder a genes que participan en la termogénesis, eliminando la energía acumulada en forma de calor y que son característicos de la grasa marrón, como el PGC1 α y la UCP1. Esta acción no podría ser explicada por una acción exclusiva sobre PPAR γ ; por tal motivo evaluamos si el EID1 podría reducir la actividad de pRb, hecho que podría explicar la formación de inductores de grasa marrón en estos pre-adipocitos de linaje blanco (46).

Nuestras observaciones confirmaron esta acción del EID1 en estas líneas celulares, con los que esta proteína puede aumentar la termogénesis aumentando la expresión de genes que inducen mayor disipación de calor. No obstante, es necesaria la profundización en estudios que conduzcan a una alta comprensión de la acción de esta y otras proteínas, para avanzar en las diferentes fases de investigación como ensayos en modelos animales. Se ha comprobado que tanto las células pardas como las blancas provienen de distintos orígenes; incluso el adipocito pardo se reconoce como adipomiocito por su relación cercana a las células musculares, donde la supresión del gen PRDM16 (*PRD1-BF-1-RIZ1 homologues domain-containing protein -16*) caracterizado como un determinante crítico del linaje adipocítico pardo, induce marcadores de células musculares (47-51). Entonces, es posible que a través de la manipulación del tejido adiposo, se logre la activación de proteínas como UCP1 y PGC1 α que activen el gasto de esa energía acumulada de manera similar al adipocito pardo, aún

cuando estas células no expresen los marcadores característicos de las células adipocíticas pardas clásicas (52).

REFERENCIAS

- Pasman WJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS. Predictors of weight maintenance. *Obes. Res.* 2006; 7: 43-50.
- Bermúdez-Silva FJ, Viveros MP, McPartland JM, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system, eating behavior and energy homeostasis: the end or a new beginning?. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010; 95:375-82.
- Warren C, Cooper PJ. Psychological effects of dieting. *Br J Clin Psychol* 1988; 27: 269-70.
- Halford JC. Clinical pharmacotherapy for obesity: current drugs and those in advanced development. *Curr Drug Targets.* 2004; 5: 637-46.
- Lee JS, Sheer JL, Lopez N, Rosenbaum S. Coverage of obesity treatment: a state-by-state analysis of Medicaid and state insurance laws. *Public Health Rep.* 2010; 125:596-04.
- Halford JCG, Boyland EJ, Blundell JE, Kirkhan TC, Harrold JA. Pharmacological management of appetite expression in obesity. *Nature Rev. Endo.* 2010; 6: 255-69.
- Rogovik AL, Chanoine JP, Goldman RD. Pharmacotherapy and weight-loss supplements for treatment of paediatric obesity. *Drugs.* 2010; 70:335-46.
- National Institute for Clinical Excellence. Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity and obesity in adults and children (online), [http://guidance.nice.org.uk/CG43\(2006\)](http://guidance.nice.org.uk/CG43(2006)).
- Elfhag K, Rossner S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obes Rev* 2005; 6: 67-85.
- O' Rahilly S, Farooqi IS. Genetics of obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006; 361:1095-1105.
- Llewellyn CH, van Jaarveld CH, Boniface D, Carnell S, Wardle J. Eating rate is a heritable phenotype related to weight in children. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 1560-66.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B. The human obesity gene map: The 2005 update. *Obesity* 2006; 14: 529-644.
- Finlayson G, King N, Blundell JE. Liking vs wanting food: importance for human appetite control and weight regulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31: 987-02.
- Gruzca RA, Przybeck TR, Cloninger CR. Prevalence and correlates of binge eating disorder in a community sample. *Compr Psychiatr.* 2007; 48: 124-31.
- Brown WJ, Williams L, Ford JH, Ball K, Dobson AJ. Identifying the energy gap: magnitude and determinants of 5-year weight gain in mid-age women. *Obes Res.* 2005; 13: 1431-41.
- Valezi AC, Junior JM, de Menezes MA, de Brito EM, de Souza SA. Weight Loss Outcome After Silastic Ring Roux-en-Y Gastric Bypass: 8 Years of Follow-up. *Obes Surg.* 2010 Sep 2. PMID: 20811958.
- Ciangura C, Nocca D, Lindecker V. Guidelines for clinical practice for bariatric surgery. *Presse Med.* 2010 Aug 30. PMID: 20810234.
- Alverdy JC, Prachand V, Flanagan B, Thistlethwaite WA, Siegler M, Garfinkel M, et al. Bariatric Surgery. A history of empiricism, a future in science. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:465-77.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *N Engl J Med.* 2009; 360:1500-08.
- Lichtenbelt W, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts J, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *N Engl J Med.* 2009; 360:1509-17.
- Whitmore C. Type 2 diabetes and obesity in adults. *Br J Nurs.* 2010; 880: 882-6.
- Symonds ME, Sebert Sp, Hyatt MA, Budge H. Nutritional programming of the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5: 604-10.
- Enerbäck S. The origins of brown adipose tissue. *N Engl J Med.* 2009; 360:2021-23.
- Lidell ME, Enerbäck S. Brown adipose tissue, a new role in humans? *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6: 319-325.
- Kawai M, Sousa KM, MacDougald OA, Rosen CJ. The many facets of PPARgamma: novel insights for the skeleton. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299:E3-9.
- Kean S. Drug safety. Planned study of Avandia in doubt after FDA review. *Science.* 2010;329:75
- Enerbäck S. Human brown adipose tissue. *Cell Metab.* 2010; 11; 248-52.
- Frontini A, Cinti S. Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ. *Cell Metab.* 2010; 11: 253-56.
- Kajimura S, Seale P, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown fat development. *Cell Metab.* 2010; 11: 257-62.
- Fruhbeck G, Becerril S, Sainz N, Garrastachu P, Garcia-Velloso MJ. BAT: a new target for human obesity ? *Tren Pharmacol Sci* 2009; 30:387-96.
- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004; 84:277-359.

32. Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507-14.
33. Nielsen R, Pedersen TA, Hagenbeek D, Moulos P, Siersbaek R, Megens E, Denissov S, et al. Genome-wide profiling of PPAR γ :RXR and RNA polymerase II occupancy reveals temporal activation of distinct metabolic pathways and changes in RXR dimer composition during adipogenesis. *Genes & Dev* 2008; 22: 2953-67.
34. Rosen CJ. Revising the Rosiglitazone story- Lessons Learned. *N Engl J Med* 2010; 363:803-06.
35. Celi FS. Brown Adipose Tissue – When it pays to be inefficient. *N Engl J Med* 2009; 360:1553-56.
36. Hallenborg P, Feddersen S, Madsen L, Kristiansen K. The tumor suppressors pRB and p53 as regulators of adipocyte differentiation and function. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2009; 13: 235-245.
37. Dali-Youcef N, Matakı C, Coste A, Messaddeq N, Giroud S, Blanc S, et al. Adipose tissue-specific inactivation of the retinoblastoma protein protects against diabetes because of increased energy expenditure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:10703-08.
38. Mercader J, Ribot J, Murano I, Feddersen S, Cinti S, Madsen L, et al. Haploinsufficiency of the retinoblastoma protein gene reduces diet-induced obesity, insulin resistance, and hepatosteatosis in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297: E184-93.
39. Calo E, Quintero-Estades JA, Danielian PS, Nedelcu S, Berman SD, Lees JA. Rb regulates fate choice and lineage commitment in vivo. *Nature* 2010; 466: 1110-15.
40. MacLellan WR, Xiao G, Abdellatif M, Schneider MD. A novel Rb- and p300-binding protein inhibits transactivation by MyoD. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 8903-8915.
41. Miyake S, Sellers WR, Safran M, et al. Cells degrade a novel inhibitor of differentiation with E1A-like properties upon exiting the cell cycle. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 8889-902.
42. Vargas D, Celis L, Romero C, Lizcano F. Modulation of thyroid hormone receptor transactivation by the early region 1A (E1A)-like inhibitor of differentiation 1 (EID1). *Genet Mol Biol*, 2008; 31: 4009-415.
43. EID3 is a novel EID family member and an inhibitor of CBP-dependent co-activation. Bavner A, Matthews J, Sanyal S, Gustafsson JA, Treuter E. *Nucleic Acid Res* 2005; 33: 3561-9.
44. Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N, Takeda S, Tsuchida K. Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat Cell Biol*. 2010;12:143-52.
45. Vargas D, Lizcano F. Modulation of PPAR γ activity by CRI-1 (EID1) and the effects of partial agonism. In ENDO 06. The Endocrine Society Press. MD. USA. Boston 2006.
46. Lizcano F, Vargas D. EID1-induces brown-like adipocyte traits in white 3T3-L1 pre-adipocytes. *Biophys Biochem Res Commun*. 2010; 398:160-165.
47. Arner P, Spalding KL. Fat cell turnover in humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;396:101-4.
48. Almind K, Manieri M, Sivitz WI, Cinti S, Kahn CR. Ectopic brown adipose tissue in muscle provides a mechanism for differences in risk of metabolic syndrome in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2007; 104: 2366-71.
49. Kajimura S, Seale P, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown fat development. *Cell Metab* 2010; 11: 961-67.
50. Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM. et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 2008; 454: 1000-04.
51. Fruhbeck G, Sesma P, Burrell MA. PRDM16, the interconvertible adipo-myocyte switch. *Trends Cell Biol*. 2009; 19: 141–6.
52. Yamamoto K, Sakaguchi M, Medina RJ, Niida A, Sakaguchi Y, Miyazaki M. Transcriptional regulation of a brown adipocyte-specific gene UCP-1, by KLF11 and KLF15. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;400:175-80.