

# Enginyeria del teixit adipós marró en la lluita contra l'obesitat

Aina Calls

Grau en Ciències Biomèdiques · Treball de final de Grau 2014-2015

UAB  
Universitat Autònoma  
de Barcelona

## Introducció

El principal factor involucrat en el desenvolupament de l'obesitat és una desregulació de l'homeòstasi energètica, de manera que l'energia que s'incorpora a l'organisme supera la que es consumeix. El teixit adipós es classifica en **teixit adipós marró (BAT)** i **teixit adipós blanc (WAT)**, amb una funció completament oposada pel que fa a la regulació del metabolisme energètic i el desenvolupament de l'obesitat (Figura 1).

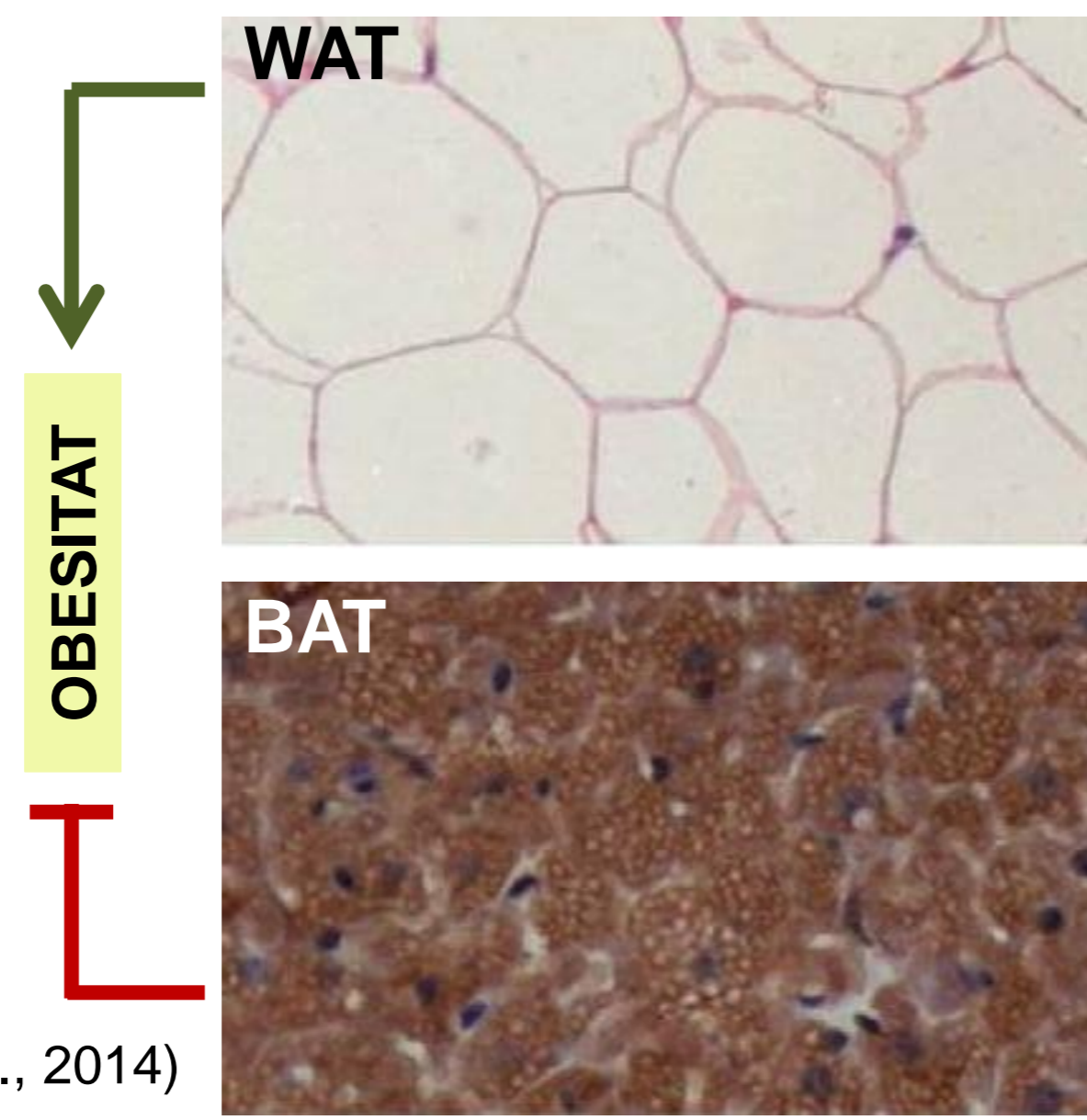


Figura 1. Paper del WAT i el BAT en l'obesitat. Tinció d'Ucp1 (Elsen et al., 2014)

### Adipòcits blancs

- Emmagatzematge de l'excedent energètic en forma de triglicèrids.
- Secreció d'adipoquines que regulen l'estat metabòlic general de l'organisme.

### Adipòcits marrons "clàssics"

- Termogènesi adaptativa:** oxidació de les reserves energètiques alliberant calor gràcies a l'expressió específica d'Ucp1. Només s'activa en resposta a estímuls  $\beta$ -adrenèrgics, fonamentalment el fred o la ingesta hiper-calòrica.

### Adipòcits beige

Adipòcits Ucp1+ que es desenvolupen dins d'alguns dipòsits de WAT en resposta a estímuls  $\beta$ -adrenèrgics, principalment el fred.

- Termogènesi adaptativa.**

L'increment del nombre i/o l'activitat dels adipòcits marrons "clàssics" i beige podria suposar una estratègia útil per augmentar el consum energètic de tot l'organisme, millorant així l'epidèmia de l'obesitat.

## Objectius

Els **objectius** d'aquesta revisió bibliogràfica són:

- Definir el procés de diferenciació dels adipòcits marrons.
- Descobrir les aproximacions realitzades en la programació d'adipòcits marrons *in vitro*.
- Explorar si el trasplantament d'adipòcits marrons programats podria ser una bona estratègia terapèutica enfront l'obesitat.

## Metodologia

Per a la realització de la revisió s'ha procedit a l'estudi de material bibliogràfic relacionat amb el desenvolupament, la programació i el trasplantament del BAT; obtingut de les bases de dades PubMed i Scopus. Els termes principalment utilitzats en la cerca bibliogràfica han sigut *Obesity*, *BAT*, *BAT differentiation*, *BAT programming* i *BAT transplantation*. També s'han consultat les bases de dades GeneCards i UniProt.

## Desenvolupament del teixit adipós

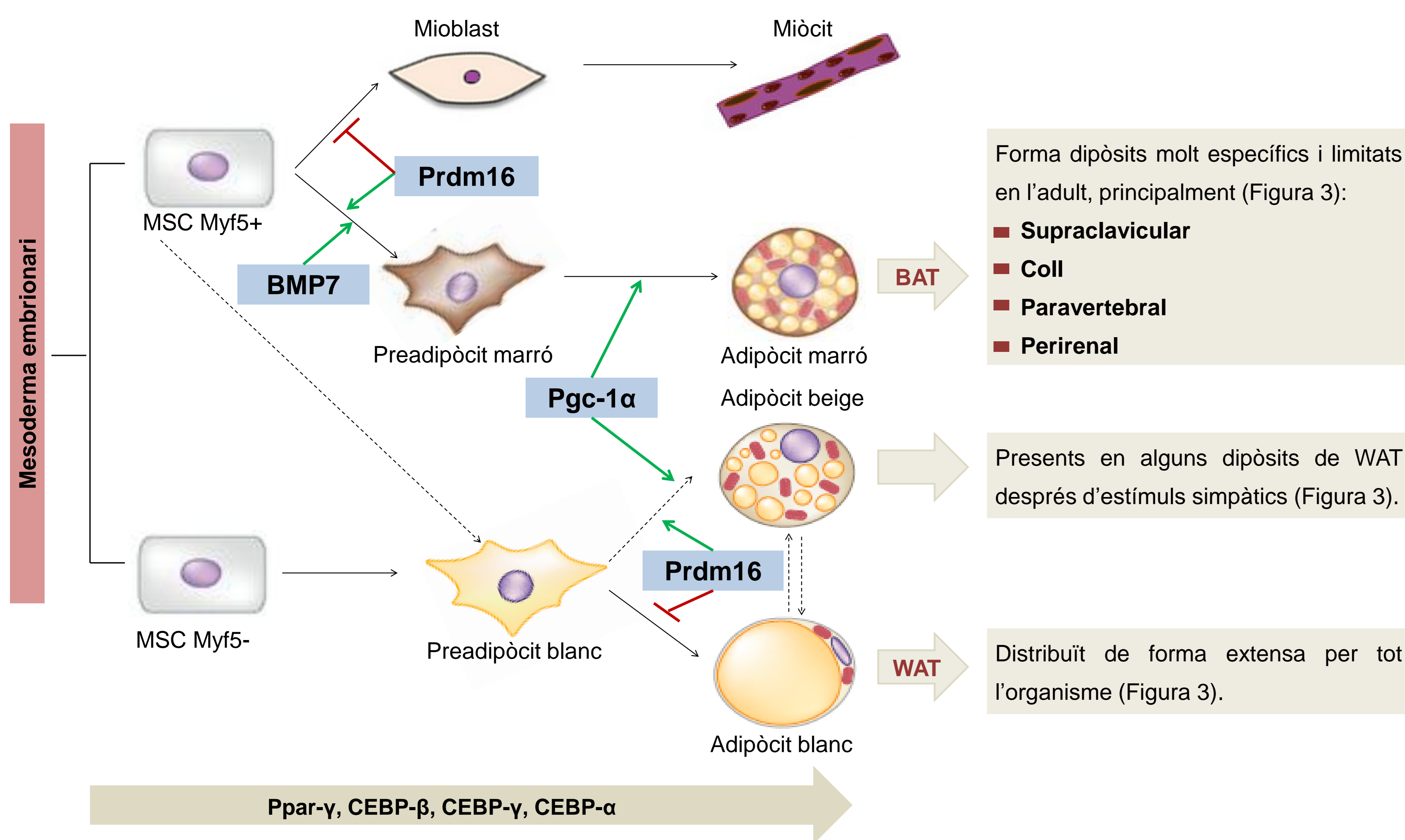
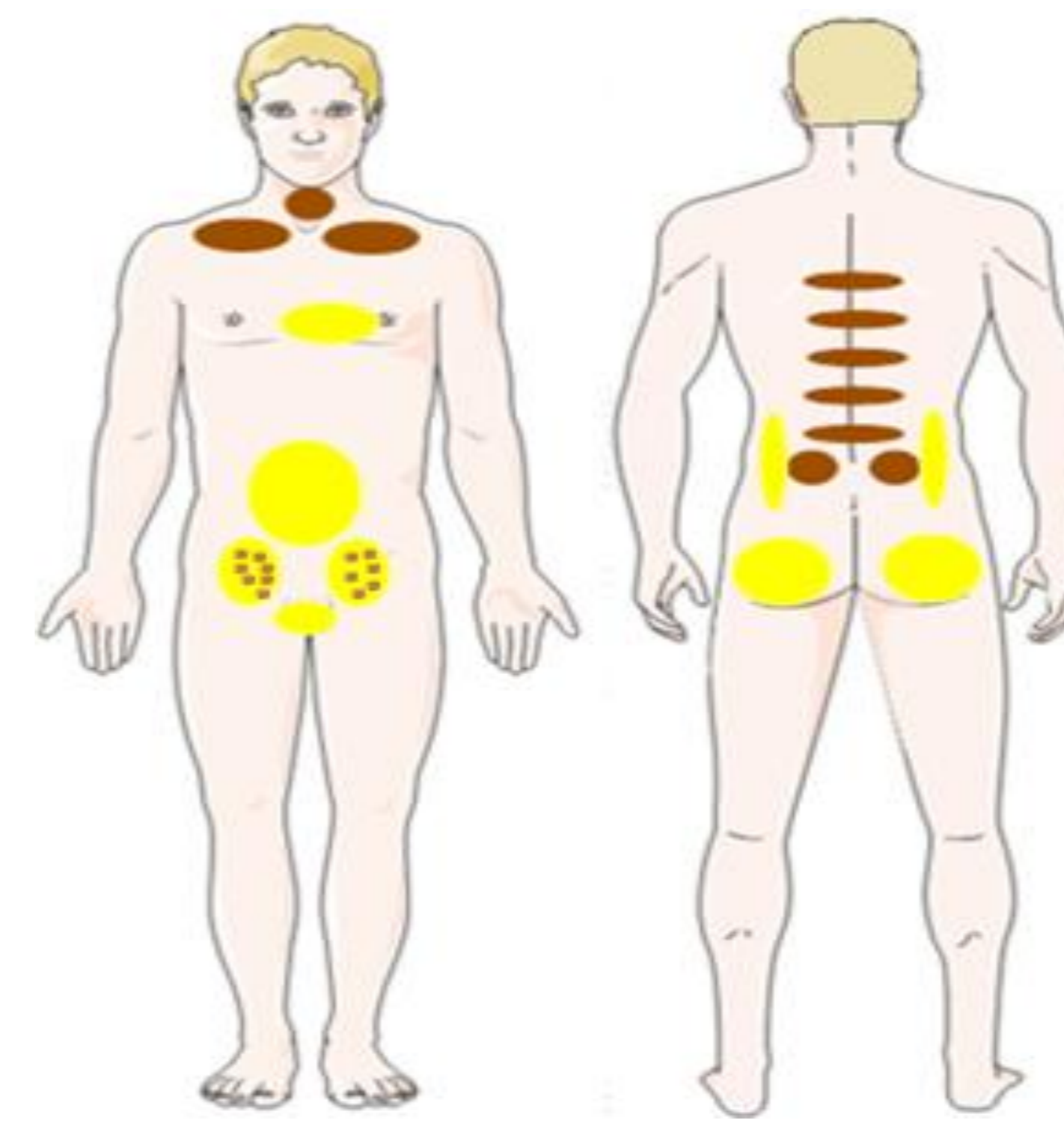


Figura 2. Procés de diferenciació dels diferents tipus d'adipòcits.



En l'adult, la presència de precursors adipogènics a la fracció subvascular del teixit adipós fa possible l'extensió del WAT i el BAT en resposta a una ingesta hiper-calòrica i al fred, respectivament.

Figura 3. Localització anatómica del WAT (groc), el BAT (marró) i els adipòcits beige (punts marrons) en l'adult.

Factor	Funció
<b>Ppar-<math>\gamma</math></b>	"Master regulator" del teixit adipós. Juntament amb CEBP/ $\alpha$ , CEBP/ $\gamma$ i CEBP/ $\beta$ formen l'eix central de regulació de l'adipogènesi.
<b>CEBP-<math>\beta</math></b>	Factor de transcripció fonamental en el desenvolupament embrionari del BAT.
<b>Prdm16</b>	Diferenciació de les MSC Myf5+ cap a adipòcits marrons. Necessari en el manteniment del fenotip de BAT, la funció del BAT i el procés de <i>browning</i> .
<b>Pgc-1<math>\alpha</math></b>	Activa els gens involucrats en la biogènesi mitocondrial i la $\beta$ -oxidació. S'indueix amb estímuls $\beta$ -adrenèrgics.
<b>BMP7</b>	Desenvolupament embrionari del BAT i manteniment del seu fenotip i funció en l'edat adulta. Involucrat en el procés de <i>browning</i> .

Taula 1. Principals factors involucrats en la diferenciació del BAT.

## Enginyeria del BAT

Degut a la limitació de BAT en els adults humans, la identificació i manipulació dels factors involucrats en el seu desenvolupament s'han utilitzat per programar adipòcits marrons funcionalment actius i trasplantables, amb l'objectiu d'incrementar la despesa energètica de l'organisme i millorar l'obesitat (Figura 4).

### Punts forts del trasplantament

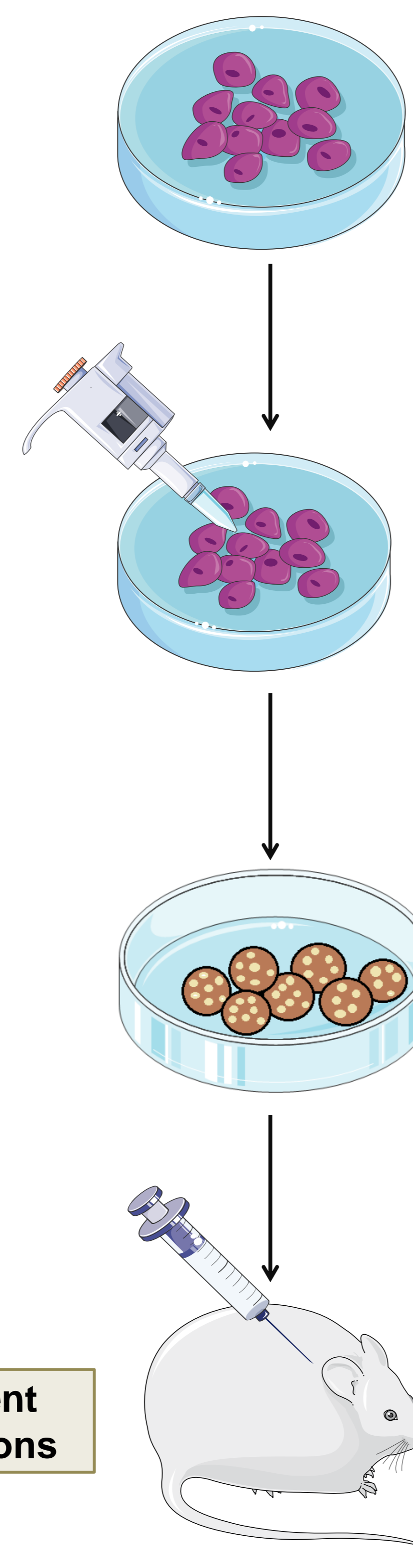
- Formació de dipòsits de BAT funcionalment actius i clarament distingibles, constituïts per adipòcits multiloculars Ucp1+.
- Millora del metabolisme general i increment del consum energètic.
- Pèrdua de pes i adquisició de resistència a l'obesitat quan s'indueix amb una dieta rica en greixos.

### Punts dèbils del trasplantament

- Pèrdua d'algunes característiques del BAT  $\rightarrow$  **Innervació i vascularització insuficients.**

**Matrius biocompatibles** enriquides amb factors de creixement específics.

### 3. Trasplantament d'adipòcits marrons



### 1. Programació d'adipòcits marrons

### 2. Adipòcits marrons programats

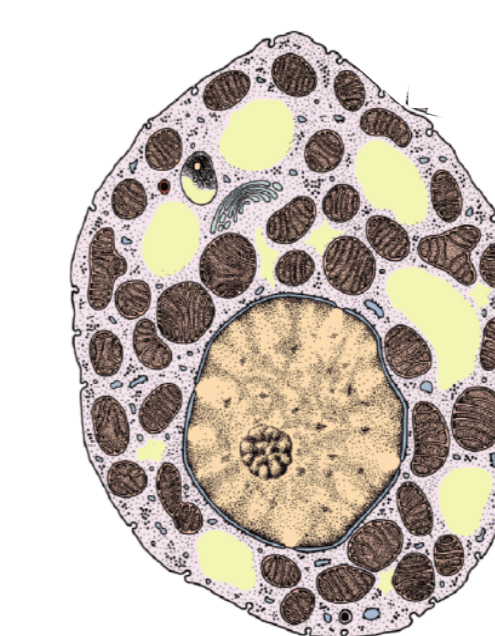
Estratègia	Cèl·lula d'origen
Transducció de retrovirus expressant Prdm16-CEBP/ $\beta$ <sup>2</sup>	Fibroblast primaris de ratolins i humans
Transducció de lentivirus expressant Ppar $\gamma$ -CEBP $\beta$ o Ppar $\gamma$ -CEBP $\beta$ -Prdm16 <sup>3</sup>	hPSC
Tractament amb BMP7 <sup>4</sup>	Precursors adipogènics aïllats de sWAT i el múscul esquelètic.
Cultiu amb BMP7 + cocktail hematopoètic <sup>5</sup>	iPSC i hESC

Taula 2. Principals estratègies utilitzades en la programació d'adipòcits marrons.

### Millor estratègia:

- La no transducció viral comporta un augment de la seguretat.
- Les iPSC i les hESC són autorenovables, esdevenint una font inesgotable d'adipòcits marrons.

Fenotípicament comparables als adipòcits marrons primaris



Morfologia multilocular  
Alt contingut de mitocondries  
Alts nivells d'expressió de gens termogènics  
Resposta a cAMP i agonistes  $\beta$ -adrenèrgics

**\*\*Futura aplicació de l'enginyeria del BAT:** teràpia cel·lular individualitzada enfront l'obesitat.

- Programació d'adipòcits marrons a partir de precursors adipogènics o iPSCs derivades de cèl·lules del mateix subjecte.
- S'eviten problemes de rebuig sense necessitat de immunosuprimir l'individu.

Figura 4. Esquema dels processos de programació i trasplantament d'adipòcits marrons.

## Conclusions

Existeixen diverses estratègies dirigides a programar adipòcits marrons funcionalment actius *in vitro*, basades en la utilització dels factors involucrats en la seva diferenciació. El trasplantament d'aquests adipòcits mostra una clara millora del metabolisme general del receptor, així com també una resistència a desenvolupar obesitat. És per això que el trasplantament de BAT es presenta com una futura i potent arma en la lluita contra l'epidèmia de l'obesitat. No obstant, hi ha alguns límits a superar abans de la seva aplicació terapèutica en humans, incloent la cerca de mètodes que assegurin una correcta innervació i vascularització de l'empelt.

## Referències

- Peirce, V., et al. (2014). The different shades of fat. *Nature*, 510, 76-83.
- Kajimura, S., et al. (2009). Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex. *Nature*, 460(7259), 1154-1158.
- Ahfeldt, T., et al. (2012). Programming human pluripotent stem cells into white and brown adipocytes. *Nature Cell Biology*.
- Schulz, T. J., et al. (2011). Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(1), 143-148.
- Nishio, M., et al. (2012). Production of Functional Classical Brown Adipocytes from Human Pluripotent Stem Cells using Specific Hemopoietin Cocktail without Gene Transfer. *Cell Metabolism*.
- Tran, T., et al. (2010). Transplantation of adipose tissue and stem cells: role in metabolism and disease. *Nature Reviews. Endocrinology*, 6(4), 195-213.