



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EL TEJIDO ADIPOSO PARDO COMO POSIBLE
ESTRATEGIA CONTRA LA OBESIDAD**

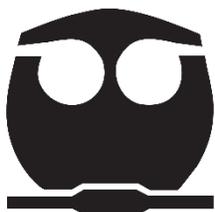
**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

LIDIA ITZEL CASTRO RODRÍGUEZ

DIRECTOR DE TESIS

DRA. MA CRISTINA AMADA VÉLEZ DEL VALLE



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Jesús Fernando Montiel Aguirre**

VOCAL: **Profesor: José Pedraza Chaverri**

SECRETARIO: **Profesor: Ma. Cristina Amada Vélez del Valle**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Nuria Victoria Sánchez Puig**

2° SUPLENTE: **Profesor: Francisca Morayna Gutiérrez Luna**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 18, Departamento de Biología Celular, Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV, ZACATENCO).

ASESOR DEL TEMA: **Dra. Ma. Cristina Amada Vélez del Valle**

(Nombre y firma)

SUSTENTANTE: **Lidia Itzel Castro Rodríguez**

(Nombre y firma)

ÍNDICE

ÍNDICE FIGURAS	iii
ÍNDICE TABLAS	iii
ABREVIATURAS	iv
RESUMEN	vii
1. OBESIDAD	1
1.1 Efecto de la obesidad sobre otras enfermedades crónicas	2
2. GENERALIDADES DEL TEJIDO ADIPOSO.....	5
3. TIPOS DE TEJIDO ADIPOSO	7
3.1 Células precursoras del tejido adiposo	10
4. DIFERENCIACIÓN DEL BAT.....	12
4.1 PRDM16	14
4.2 PGC-1 α	16
4.3 Factor 4 regulador del interferón (IRF4)	16
4.4 Factor 2 temprano de células B (EBF2).....	17
4.5 EWS/YBX1/BMP7	18
5. FUNCIONES METABÓLICAS Y ENDÓCRINAS DE BAT	23
5.1 Lipólisis.....	23
5.2 Lipogénesis.....	24
5.3 Oxidación de AG.....	27
5.4 Oxidación mitocondrial de los AG.....	28
5.5 Oxidación peroxisomal de los AG	30
5.6 Factores secretados por BAT con acción autócrina	30
5.6.1 BMPs	30
5.6.2 Óxido nítrico (NO)	32
5.6.3 Prostaglandinas	33
5.7 Factores secretados por BAT con acción paracrina	33
5.7.1 Factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A)	33
5.7.2 Peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂).....	34
5.7.3 Factor de crecimiento nervioso (NGF).....	34
5.8 Factores secretados por BAT con acción endócrina.....	35

5.8.1 Triyodotironina (T3).....	35
5.8.2 Factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21).....	35
5.8.3 IL-6.....	36
5.8.4 Neuregulina 4 (NRG4)	37
5.8.5 Factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1)	38
5.8.6 Proteína 4 de unión a retinol (RBP4)	38
6. EL BAT COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA	39
6.1 Activación de BAT inducida por fármacos.....	39
6.2 Trasplante de BAT	42
6.3 Pardeamiento de WAT.....	43
6.3.1 GABA y BAIBA.....	43
6.3.2 Ejercicio	44
6.3.3 Hormona irisina	45
7. CONCLUSIONES	46
REFERENCIAS	49

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Sitios anatómicos de adipocitos blancos, beige y pardos en roedores y humanos.	9
Figura 2. Células precursoras de adipocitos blancos, beige y pardos; y marcadores moleculares involucrados en el proceso de diferenciación adiposa	11
Figura 3. Regulación transcripcional de la diferenciación y activación de los adipocitos pardos.....	19
Figura 4. Metabolismo lipídico en el BAT.	27

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Principales factores de transcripción implicados en la adipogénesis	22
Tabla 2. Ejemplos de activadores farmacológicos de BAT	41

ABREVIATURAS

¹⁸F-FDG	¹⁸ F-Fluorodeoxiglucosa.
ACC	Acetil-CoA carboxilasa (Acetyl-CoA carboxylase).
AG	Ácidos grasos.
ATGL	Lipasa adipocítica de triglicéridos (Adipose Triglyceride Lipase).
BAIBA	Ácido β-aminoisobutírico (β-Aminoisobutyric Acid).
BAT	Tejido adiposo pardo (Brown Adipose Tissue).
BMI	Índice de masa corporal (Body Mass Index).
BMP	Proteína morfogenética ósea (Bone Morphogenetic Protein).
BMPR	Receptor de proteína morfogenética (Bone Morphogenetic Protein Receptor).
C/EBPs	Proteínas de unión al potenciador CCAAT (CCAAT-Enhancer-Binding Proteins).
CACT	Carnitina-acilcarnitina translocasa (Carnitine-Acylcarnitine Translocase).
cAMP	Adenosín monofosfato cíclico (Cyclic Adenosine Monophosphate).
CPT1	Carnitina palmitoiltransferasa (Carnitine Palmitoyltransferase).
DG	Diacilglicéridos.
DIO-2	Deiodinasa-2
DNA	Ácido desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic Acid).
EBF2	Factor 2 temprano de células B (Early B Cell Factor 2).
EGF	Factor de crecimiento epidermal (Epidermal Growth Factor).
ELOVL	Enzimas de ácidos grasos de cadena larga (Elongation of Very Long Chain Fatty Acids Protein).
EWS	Ewing Sarcoma.
FAO	Oxidación de ácidos grasos (Fatty Acid Oxidation).
FAS	Sintasa de ácidos grasos (Fatty Acid Synthase).
FDA	Administración de alimentos y medicamentos (Food And Drug Administration).
FGF21	Factor de crecimiento fibroblástico 21 (Fibroblast Growth Factor 21).
FNFD5	Fibronectina que contiene el dominio III (Fibronectin Type III Domain containing).
GABA	Ácido gamma aminobutírico (Gamma-Aminobutyric Acid).
GLUT4	Transportador de glucosa tipo 4 (Glucose Transporter Type 4).
H₂O₂	Peróxido de hidrógeno.

HDL	Lipoproteína de alta densidad (High Density Lipoprotein).
HOX	Homeobox.
HSL	Lipasa sensible a hormonas (Hormone-Sensitive Lipase).
HTA	Hipertensión arterial.
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico 1 (Insulin like Growth Factor 1).
IL	Interleucina.
IRF4	Factor 4 regulador del interferón (Interferon Regulatory Factor 4).
KO	Knock Out.
LDL	Lipoproteína de baja densidad (Low Density Lipoprotein).
LHX8	Lim homeobox 8.
MAG	Monoacilglicéridos.
MGD	Base de datos del genoma del ratón (Mouse Genome Database).
MGL	Monoacilglicerol lipasa (Monoacylglycerol Lipase).
MYF5	Factor miogénico 5 (Myogenic Factor 5).
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate).
NGF	Factor de crecimiento nervioso (Nerve Growth Factor).
NO	Óxido nítrico (Nitric Oxide).
NRG4	Neuregulina 4 (Neuregulin 4).
P38-MAPK	Proteínas quinasas activadas por mitógeno p38 (P38 Mitogen-activated Protein Kinases).
PET-TC	Tomografía de emisión de positrones combinada y tomografía computarizada.
PGC-1α	Coactivador 1 α de PPAR γ (Ppar γ Coactivator 1 α).
PPARγ	Receptor y activado por la proliferación de peroxisomas (Peroxisome Proliferator-Activated Nuclear Receptor Gamma).
PRDM16	Proteína 16 con dedos de zinc y dominio PR (PR-Domain Zinc Finger Protein 16).
RBP4	Proteína 4 de unión a retinol (Retinol Binding Protein 4).
RNA	Ácido ribonucleico (Ribonucleic Acid).
SDC	Estearoil-CoA desaturasa (Stearoyl-CoA Desaturase).
SMAD	Homólogo a la proteína morfogenética humana ósea (Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4).
SiRNA	RNA pequeño interferente (Small Interfering RNA).
SIRT1	Sirtuína-1 deacetilasa dependiente de NAD (NAD-dependent Deacetylase Sirtuin-1).
SNC	Sistema Nervioso Central.
T3	Triyodotironina 3 (Triiodothyronine).
TBX15	T-box 15.

TG	Triglicéridos.
TGF-β	Factor de crecimiento transformante β (Transforming Growth Factor β).
TNF	Factor de necrosis tumoral (Tumor Necrosis Factor).
TZD	Tiazolidinedionas.
UCP1	Proteína 1 de desacoplamiento específica del tejido (Uncoupling Protein 1).
VEGF-A	Factor de crecimiento endotelial vascular A (Vascular Endothelial Growth Factor A).
WAT	Tejido adiposo blanco (White Adipose Tissue).
WHO	Organización Mundial de la Salud (World Health Organization).
YBX1	Proteína 1 de unión a la caja Y (Y-Box Binding Protein 1).
ZIC1	Proteína dedo de zinc del cerebelo 1 (Zinc Finger Protein Of The Cerebellum 1).

RESUMEN

La obesidad es un problema mundial que ha crecido de manera desmedida en los últimos años, e incluso se ha extendido a la población más joven, como los infantes. En 2016 la Organización Mundial de la Salud, informó que el 39% de los adultos mayores de 18 años, y más de 340 millones de niños y adolescentes entre 9 y 19 años presentaban obesidad o sobrepeso. Dado que la obesidad está asociada con muchas enfermedades como la diabetes, la resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y dislipidemia, entre otras, es importante desarrollar medidas que hagan frente a un problema de salud tan grave.

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo, lo cual puede presentar un riesgo para la salud. El tejido adiposo es el órgano encargado de almacenar energía en forma de triglicéridos además de tener un papel importante en la comunicación celular para regular procesos como el control de la ingesta alimenticia, la presión sanguínea y el nivel de glucosa, entre otros. Existen tres tipos de tejido adiposo, el tejido adiposo blanco, el tejido adiposo pardo y el tejido adiposo "brite" o beige.

El interés en el campo de la biología del tejido adiposo pardo se ha disparado en los últimos años gracias a su posible potencial terapéutico para contrarrestar la obesidad y las enfermedades relacionadas. El

entendimiento de la regulación de la diferenciación del tejido adiposo pardo, su control transcripcional, así como su equilibrio funcional, es de vital importancia para prevenir y combatir las enfermedades consecuentes de la obesidad y el sobrepeso.

1. OBESIDAD

La obesidad es uno de los problemas más importantes a nivel mundial, se define como una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo, lo cual puede presentar un riesgo para la salud (WHO, 2016). Es la principal patología del tejido adiposo y se origina por dos fenómenos: la hiperplasia, caracterizada por el aumento del contenido lipídico de los adipocitos y la hipertrofia, que consiste en el aumento del número de células adiposas.

El incremento excesivo del tejido adiposo se clasifica como sobrepeso u obesidad tomando en cuenta el índice de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés), el cual se define como el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de su altura en metros (kg/m^2). Cuando el BMI corresponde a un valor superior a 25 es un indicativo de sobrepeso, si es mayor o igual a 30, entonces se considera obesidad.

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo importantes para varias enfermedades crónicas, como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. La obesidad es un problema que está avanzando sin importar el nivel de desarrollo de los países, prevaleciendo principalmente en entornos urbanos.

Para el año 2016, el 39% de los adultos mayores de 18 años presentaban sobrepeso, es decir 1,900 millones, de los cuales, más de 650 millones se encontraban en el grupo de obesidad (WHO, 2016). La prevalencia mundial

de obesidad casi se triplicó entre 1975 y 2016. México se encuentra dentro de los países con un índice alarmante de sobrepeso, obesidad y diabetes; de acuerdo con los registros de la Organización Mundial de la Salud (WHO) en 2016, el 72.5% de los adultos presentaba sobrepeso y el 27.7% obesidad, siendo en las mujeres mayor la prevalencia en ambos casos. De acuerdo con el último registro de la tasa de mortalidad descrito en el 2016, el 19.9% de los fallecimientos se debieron a enfermedades cardiovasculares, mientras que el 15.4% fueron a causa de la diabetes (WHO, 2016).

Estos niveles alarmantes en el incremento del sobrepeso y la obesidad en la población mundial no solo son propios de los adultos, sino también en los infantes, ya que en 2016, aproximadamente 41 millones de niños menores de 5 años presentaban sobrepeso u obesidad, y más de 340 millones de niños y adolescentes entre 5 y 19 años tenían sobrepeso o eran obesos (WHO, 2016).

1.1 Efecto de la obesidad sobre otras enfermedades crónicas

Una de las comorbilidades más importantes de la obesidad son las dislipidemias, cuya importancia reside en que son muy frecuentes y contribuyen al aumento del riesgo vascular. La dislipidemia se caracteriza por concentraciones altas de triglicéridos (TG) y niveles bajos de la

lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), comúnmente denominado "colesterol bueno". Además, existe un aumento en la proporción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), lo cual aumenta el riesgo cardiovascular, ya que las LDL, al tener un diámetro reducido y una densidad aumentada, presentan un mayor tiempo de residencia en el plasma y una mayor posibilidad de depositarse en las placas de ateroma.

La hipertensión arterial (HTA), la cual se define como el aumento sostenido de las cifras de tensión arterial sistólica y/o diastólica, es un factor de riesgo cardiovascular. La obesidad está relacionada con la HTA, debido a que, en un sujeto con obesidad, el trabajo al que se somete el miocardio es mayor, esto se debe a que la excesiva masa de tejido adiposo requiere un aumento en la vascularización y, por lo tanto, se necesita un mayor volumen sanguíneo circulante. Las personas obesas tienen de dos a tres veces más posibilidades de presentar hipertensión, en comparación con un individuo sano.

Otra de las enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad es la diabetes, la cual es causada por la ausencia de secreción de insulina debido a la incapacidad progresiva o marcada de las células de Langerhans de los islotes β del páncreas para producir insulina, o debido a defectos en la sensibilidad a esta. La diabetes se clasifica en dos categorías, diabetes de tipo I y diabetes de tipo II (Scheen, 2003). La diabetes de tipo I ocurre de

manera frecuente en niños y jóvenes, pero a veces también puede aparecer en grupos de edad adulta, cercanos a los 30 años. Los pacientes con diabetes de tipo I generalmente no son obesos. La diabetes de tipo II, se describe como una combinación de cantidades bajas de producción de insulina a partir de las células β pancreáticas y resistencia periférica a esta (Kasuga, 2006). La resistencia a la insulina conduce a un aumento de los ácidos grasos (AG) en el plasma, lo que causa una disminución del transporte de glucosa a las células musculares. Las personas con obesidad o sobrepeso tienen algún tipo de resistencia a la insulina.

El síndrome metabólico es un conjunto de anormalidades metabólicas consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes (Lizarzaburu-Robles, 2014). La relación entre la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina sugiere a la primera como un factor desencadenante del síndrome. La prevalencia del síndrome metabólico se asocia con un aumento doble en el riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y riesgo de mortalidad (Engin, 2017).

El alarmante incremento de la obesidad en la población mundial, así como el de las enfermedades relacionadas con la misma, ha favorecido en los últimos años, un mayor estudio de la diferenciación del tejido adiposo, su control transcripcional, así como su equilibrio funcional.

2. GENERALIDADES DEL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo es un órgano de origen mesenquimal que se desarrolla en las últimas etapas de gestación. En un humano adulto sano, ocupa entre el 8 y el 18% de su masa corporal total. Es un órgano metabólico y endocrino altamente activo y complejo, los adipocitos forman la mayor parte de este tejido, sin embargo, no son las únicas células presentes, ya que el tejido adiposo contiene matriz de tejido conectivo, tejido nervioso, células del estroma, células vasculares y células inmunitarias (Frayn et al., 2003).

La importancia y papel del tejido adiposo se ha ido modificando a través de los años. En 1987 el tejido adiposo se identificó como un sitio importante para el metabolismo de los esteroides sexuales (Siiteri, 1987) y la producción de adiposina, un factor endócrino regulado negativamente en los roedores con obesidad (Flier et al., 1987). La identificación y caracterización de la leptina en 1994 estableció firmemente el tejido adiposo como un órgano endócrino (Zhang et al., 1994). Hoy en día, se sabe que el tejido adiposo es un órgano dinámico que presenta gran importancia en diversos procesos fisiológicos (Sarjeant and Stephens, 2012), expresa y secreta una variedad de péptidos bioactivos, denominados adipocinas que actúan tanto a nivel local como sistémico, además de la expresión de numerosos receptores que le permiten responder a las señales aferentes de los sistemas hormonales y al sistema nervioso central (SNC).

El tejido adiposo cumple diversas funciones esenciales en el organismo, tales como el soporte mecánico al ayudar a reducir el impacto de fuerzas externas aplicadas al organismo, el almacenamiento de energía en forma de TG, regulación de la grasa corporal, su función como termoaislante y su participación en la comunicación celular, pues es capaz de secretar una gran cantidad de moléculas como leptina, adiponectina y resistina, las cuales son comúnmente denominadas como adipocinas, algunas de las cuales son inflamatorias, como es el caso de del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6) (Cinti, 2012). Las adipocinas funcionan como moléculas de señalización, con actividades autocrinas, paracrinas y endocrinas; de forma sistémica permiten generar un impacto en diversos procesos fisiológicos, como el control de la presión sanguínea, el metabolismo lipídico y el de la glucosa, la respuesta inmune y funciones reproductivas y tiroideas, entre muchas otras (Rosen and Spiegelman, 2006).

3. TIPOS DE TEJIDO ADIPOSO

En los mamíferos, hay tres clases de tejido adiposo, el tejido adiposo blanco (WAT, por sus siglas en inglés), el tejido adiposo pardo (BAT, por sus siglas en inglés) y el denominado tejido adiposo beige o "brite" (acrónimo de brown in white).

El WAT, tiene como función el equilibrio del almacenamiento de lípidos (lipogénesis) y su degradación (lipólisis) en respuesta al estado nutricional del organismo. Por otra parte, el BAT acumula una menor cantidad de lípidos, disipa la energía y genera calor (Berry, et al., 2013) por medio de la expresión de la proteína 1 de desacoplamiento específica del tejido (UCP1), además de presentar un gran número de mitocondrias, respecto a WAT. El reclutamiento de los adipocitos beige en el WAT es inducido por estímulos termogénicos fisiológicos como el frío, así como por el tratamiento farmacológico con agonistas β -adrenérgicos. El desarrollo de los adipocitos beige en WAT se denomina "pardeamiento de WAT" (Wu et al., 2012). Dado que los adipocitos beige presentan características metabólicas similares a las encontradas en los adipocitos pardos, se ha sugerido que un aumento de la grasa beige mejora la homeostasis de la glucosa y los lípidos (Kajimura et al., 2015). Sin embargo, pese a estas similitudes con BAT, los adipocitos beige tienen patrones de expresión génica específicos que son diferentes de los adipocitos pardos y blancos.

Se reconocen dos depósitos principales de WAT: subcutáneo y visceral. Histológicamente, el tejido adiposo subcutáneo es heterogéneo y contiene adipocitos uniloculares maduros intercalados con pequeños adipocitos multiloculares, mientras que el tejido adiposo visceral es más uniforme y parece consistir principalmente en grandes adipocitos uniloculares (Tchkonia et al., 2007). El WAT almacena energía en forma de TG, segrega hormonas, proporciona amortiguación para proteger órganos y huesos, y aísla el cuerpo (Rosen and Spiegelman, 2014). Cuando la demanda de energía incrementa, como ocurre durante el ejercicio o el ayuno, ocurre la lipólisis en los adipocitos blancos.

Por otro lado, el BAT es importante para el gasto de energía tanto basal como inducible en forma de termogénesis mediada por la expresión de *Ucp1* (Schulz and Tseng, 2013).

El BAT está presente en los roedores durante toda la vida (Figura 1), mientras que en los seres humanos se encuentra principalmente en bebés y niños, y hasta hace unos años era considerado como inexistente en los adultos (Cannon and Nedergaard 2004). De manera reciente, se ha utilizado la tomografía de emisión de positrones combinada y la tomografía computarizada (PET-TC) para identificar el BAT mediante la alta tasa de captación de ^{18}F -flurorodeoxiglucosa (^{18}F -FDG) (Hany et al., 2002). Estos estudios han permitido la observación de depósitos importantes de grasa metabólicamente activa en la región cervical-supraclavicular (Figura 1) con

la proteína UCP1 activa y características histológicas de BAT (Virtanen et al., 2009).

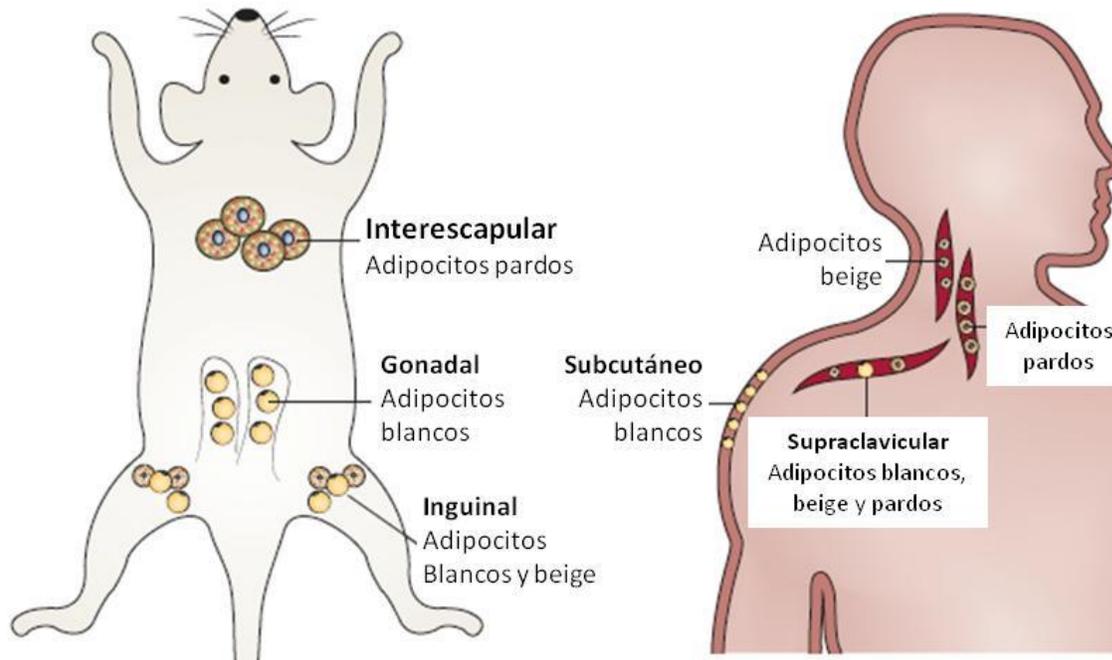


Figura 1. Sitios anatómicos de adipocitos blancos, beige y pardos en roedores y humanos. (Modificado de Bartelt and Heeren, 2014).

Los adipocitos pardos presentan una gran cantidad de mitocondrias y menor cantidad de gotas lipídicas, a diferencia de los adipocitos blancos que comparativamente contienen un menor número de mitocondrias y una gran cantidad de gotas de lípidos (Cinti, 2009). Mientras que la disfunción del WAT conduce a la obesidad y la diabetes, las células adiposas pardas y beige presentan perfiles de anti-obesidad y anti-diabetes, con distintos perfiles de expresión génica (Seale et al., 2011).

3.1 Células precursoras del tejido adiposo

Debido a que WAT y BAT presentan un origen mesodérmico y varias características en común, hasta hace unos años se asumía que tenían un progenitor común. Hoy en día se establece que se originan a partir de distintos linajes celulares (Figura 2). El factor miogénico 5 (*Myf5*) es un gen expresado durante la miogénesis embrionaria y uno de los factores de transcripción centrales en el desarrollo muscular. Mediante diversos estudios se ha establecido que los adipocitos pardos derivan de progenitores que expresan *Myf5*, mientras que los adipocitos blancos provienen de progenitores negativos para *Myf5* (Figura 2) (Shan et al., 2013).

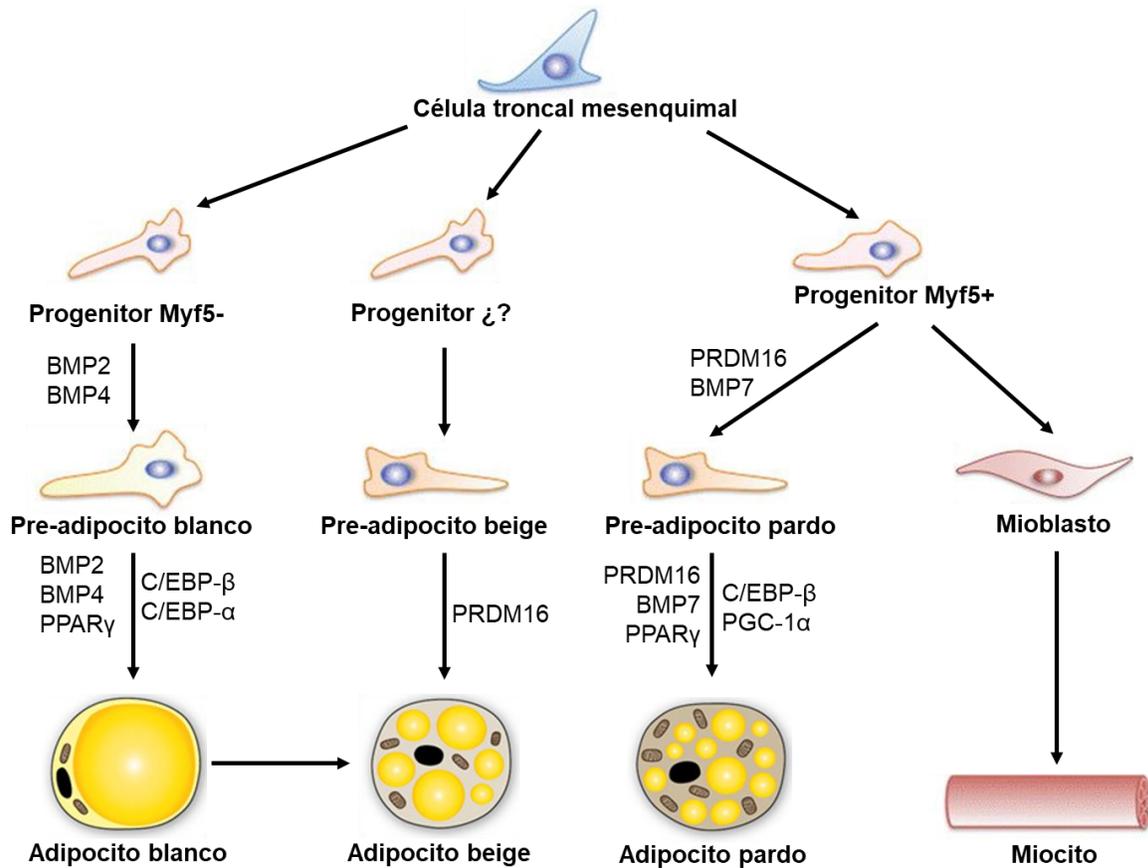


Figura 2. Células precursoras de adipocitos blancos, beige y pardos; y marcadores moleculares involucrados en el proceso de diferenciación adiposa (Modificado de Yao et al., 2011). Myf5: Factor miogénico 5, BMP: Proteína morfogenética ósea, PPAR γ : Receptor gamma activado por la proliferación de peroxisomas, C/EBPs: Proteínas de unión al potenciador CCAAT, PRDM16: Proteína 16 con dedos de zinc y dominio PR, PGC-1 α : Coactivador 1a de PPAR γ .

4. DIFERENCIACIÓN DEL BAT

A pesar de las diferencias en los orígenes y las funciones de los adipocitos blancos y pardos, hasta el momento se considera que ambos tipos celulares comparten una cascada transcripcional muy similar que controla el proceso de diferenciación. Por considerarlo pertinente y para fines de claridad en el desarrollo subsecuente, me permito aclarar que, en las descripciones subsecuentes, estoy utilizando el convenio establecido por la base de datos del genoma del ratón (MGD) donde las palabras en *itálicas* corresponden a la mención de un gen y/o su regulación, y las escritas en mayúsculas, refieren a la proteína y/o su actividad (MGD, 2019).

En una gran cantidad de estudios se ha identificado al receptor gama activado por la proliferación de peroxisomas 2 (PPAR γ 2) y a las proteínas de unión al potenciador CCAAT (C/EBPs), como factores de transcripción clave que impulsan la diferenciación de las células adiposas (Farmer, 2006). El factor de transcripción PPAR γ 2 es absolutamente necesario tanto en la diferenciación de WAT y BAT. Las C/EBPs funcionan coordinadamente con PPAR γ 2 promoviendo la cascada transcripcional necesaria para la diferenciación adiposa (Kajimura et al., 2010).

El factor de transcripción C/EBP α es clave para la diferenciación de WAT, sin embargo, no se requiere para la formación de BAT (Linhart et al., 2001). Las C/EBP β y δ , también participan en la cascada transcripcional de la

adipogénesis parda, regulando la expresión de PPAR γ (Kajimura et al., 2010).

El papel de PPAR γ 2 como regulador maestro de la adipogénesis está respaldado por una gran cantidad de estudios *in vivo* e *in vitro*. La proteína PPAR γ se expresa como dos isoformas, PPAR γ 1 y PPAR γ 2. La isoforma PPAR γ 1 se expresa en varios tejidos, mientras que PPAR γ 2 se restringe casi de manera exclusiva al tejido adiposo.

El factor de transcripción PPAR γ participa en la activación de genes característicos de BAT, como *Ucp1* (Sears et al., 1996). Los activadores sintéticos de PPAR γ , especialmente los pertenecientes a las tiazolidinedionas (TZD), son potentes activadores de la biogénesis mitocondrial y de los genes selectivos de BAT. El mecanismo por el cual las TZD inducen la transcripción de estos genes involucra la activación de la sirtuína-1 deacetilasa dependiente de NAD (SIRT1), que provoca la desacetilación de dos residuos en PPAR γ (Qiang et al., 2012). La forma desacetilada de PPAR γ es más eficiente para unirse a la proteína 16 dedos de zinc con dominio PR (PRDM16), favoreciendo la inducción selectiva de los genes característicos de BAT y reprimiendo los genes asociados a WAT.

El factor de transcripción PPAR α , un miembro perteneciente a la familia de PPAR γ , presenta elevados niveles de expresión en BAT, comparado con WAT. La activación farmacológica de PPAR α estimula el “pardeamiento” de

WAT (Rachid et al., 2015). Este factor es conocido por su participación en la β -oxidación mitocondrial en varios tipos celulares, incluidos los adipocitos pardos y es capaz de activar directamente los genes críticos en la diferenciación adiposa parda, como *Ucp1* (Barberá et al., 2001), *Prdm16* y el gen del coactivador α de PPAR γ (*Pgc-1 α*) (Hondares et al. 2011b).

Aunque PPAR γ juega un papel importante en la diferenciación adiposa, este factor transcripcional por sí solo es incapaz de conducir a un programa de diferenciación adiposa del tejido pardo (Seale, 2015). Durante los últimos años se han identificado varios factores de transcripción que intervienen en la diferenciación del BAT.

4.1 PRDM16

La expresión del factor de transcripción PRMD16 está enriquecida en BAT, en comparación con WAT (Seale et al., 2008). Cuando *Prdm16* se expresa en los adipocitos blancos o en los mioblastos, se induce un programa genético de diferenciación adiposa parda casi completo, el cual incluye la biogénesis mitocondrial, el aumento de la respiración celular y la expresión de genes termogénicos dependientes de adenosín monofosfato cíclico (cAMP), como *Ucp1*, *Pgc-1 α* y *Deiodinasa-2 (Dio-2)*, así como de genes que no son sensibles a cAMP, tales como *Cidea* y *Elovl3*. Hay estudios que demuestran que PRDM16 no sólo es capaz de unirse al DNA, sino que

también se une de manera directa a *Pgc-1a* y *Pgc-1β*, para aumentar sus actividades transcripcionales (Kajimura et al., 2010). La proteína PRDM16 también interactúa con otros factores de transcripción, como PPARα, PPARγ, p53, C/EBPs, entre otros (Kajimura et al., 2009; Seale et al., 2008), estas interacciones ocurren por medio de los dedos de zinc de PRDM16.

La delección de *Prdm16* en precursores celulares primarios de BAT causa la pérdida de casi todas las características típicas de BAT y de manera inesperada, provoca la aparición de algunas características morfológicas y genéticas de los miotubos. El BAT de ratón, deficiente de *Prdm16* muestra una morfología anormal, con una reducida expresión de genes característicos de BAT y una elevada expresión de genes musculares (Seale et al., 2008). Estos datos sugieren que PRDM16 es un determinante crítico del linaje pardo durante el desarrollo embrionario.

El factor PRDM16 forma un complejo transcripcional con C/EBPβ, el cual permite la inducción del programa adipogénico pardo en células no adipogénicas como fibroblastos embrionarios y fibroblastos de la piel, tanto de ratones como de humano. Las células que expresan estos dos factores se diferencian en adipocitos maduros con una alta tasa de consumo de oxígeno y una alta expresión de genes característicos de BAT, como *Ucp1* y *Pgc-1a* (Kajimura et al., 2009).

4.2 PGC-1 α

La adquisición de las características morfológicas y moleculares requeridas para el equilibrio funcional de los adipocitos pardos durante la diferenciación está bajo el control de PGC-1 α (Puigserver et al., 1998). El factor de transcripción PGC-1 α se induce temprano en la diferenciación de BAT y se expresa preferencialmente en adipocitos maduros pardos en comparación con los adipocitos blancos.

La evidencia indica que PGC-1 α es un regulador maestro de la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo en BAT y el músculo esquelético. Incluso, la eliminación genética de *Pgc-1 α* da como resultado una capacidad reducida para la termogénesis inducida por frío. Por otra parte, la expresión ectópica de *Pgc-1 α* en los adipocitos blancos, induce genes mitocondriales y termogénicos, como *Ucp1* (Puigserver et al., 1998).

Los adipocitos pardos en cultivo deficientes de *Pgc-1 α* presentan una termogénesis defectuosa en respuesta a estímulos adrenérgicos (Uldry et al., 2006). Estos resultados demuestran que PGC-1 α es requerido para la activación transcripcional de la termogénesis.

4.3 Factor 4 regulador del interferón (IRF4)

El IRF4 desempeña una variedad de funciones en el sistema inmunológico, como lo es la polarización de macrófagos (Eguchi et al., 2013),

diferenciación de células plasmáticas (Klein et al., 2006), la diferenciación de las células T CD4⁺ y CD8⁺ (Man et al., 2013). De manera reciente se identificó como un importante factor de transcripción conjunto de PGC-1 α y un activador crítico de los de genes termogénicos en los adipocitos pardos (Kong et al., 2014). La expresión de *Irf4* es altamente inducida en WAT y BAT bajo la exposición al frío o el tratamiento con agonistas β -adrenérgicos en los ratones. La sobreexpresión de *Irf4* en los adipocitos pardos *Ucp1*⁺ eleva aún más los niveles de *Ucp1* y mejora la actividad de BAT. La delección específica de *Irf4* en los adipocitos pardos y beige, está asociada a un menor gasto de energía, una mayor susceptibilidad a la obesidad y la resistencia a la insulina, bajo condiciones de una dieta rica en grasas. Se ha propuesto que IRF4 es capaz de inducir la expresión de *Pgc-1 α* (Kong et al., 2014).

4.4 Factor 2 temprano de células B (EBF2)

A través de ensayos de inmunoprecipitación de la cromatina, se encontraron que los sitios de unión específicos de BAT en *Ppar γ* estaban enriquecidos con motivos de DNA para EBF2 (Rajakumari et al., 2013). Los miembros de la familia EBF juegan un papel importante en la adipogénesis actuando río abajo de *Ppar γ* (Jimenez et al., 2007). Actualmente, *Ebf2* es un marcador selectivo de precursores adipogénicos pardos y beige en BAT y WAT, respectivamente. Los adipocitos que expresan *Ebf2* son competentes para

inducir la expresión de genes termogénicos como *Ucp1* (Wang et al., 2014b). El factor de transcripción EBF2 conduce a un programa de diferenciación adiposa de BAT cuando es expresado en músculo o precursores de WAT. Los ratones *Ebf2* knock out (KO) presentan la pérdida de las características específicas de BAT y un aumento de la expresión de genes característicos de WAT (Jimenez et al., 2007).

El factor EBF2 también coopera directamente con PPAR γ para estimular la transcripción de genes característicos de BAT. En estudios recientes se ha demostrado que un RNA largo no codificante, el cual se encuentra altamente expresado en BAT, denominado *Blincl1*, mejora la actividad transcripcional de *Ebf2* (Zhao et al., 2014). Por otra parte, el factor EBF2 es capaz de incrementar la expresión de *Blincl1*, el cual se requiere en los adipocitos pardos para la expresión de genes como *Ucp1*, *Cidea*, *Ppara* y componentes mitocondriales (Seale, 2015).

4.5 EWS/YBX1/BMP7

Las proteínas EWS (Ewing Sarcoma), son proteínas de unión al RNA y fueron recientemente descubiertas como reguladores clave en el desarrollo temprano de BAT (Park et al., 2013). Los ratones KO para *Ews* presentan la pérdida casi completa de la capacidad de formación de BAT. Las EWS interactúan con la proteína 1 de unión a la caja Y (YBX1) para inducir la

activación transcripcional de la proteína morfogenética ósea 7 (BMP7), la cual regula el desarrollo de WAT y BAT (Tseng et al., 2008). Los ratones KO para *Ews* que son tratados con BMP7 recombinante, restablecen la capacidad de diferenciación adipogénica parda, lo cual implica que la señalización autocrina de BMP7 en los preadipocitos es crítica para el desarrollo de BAT (Park et al., 2013). La figura 3 muestra un resumen de la regulación transcripcional en los adipocitos pardos.

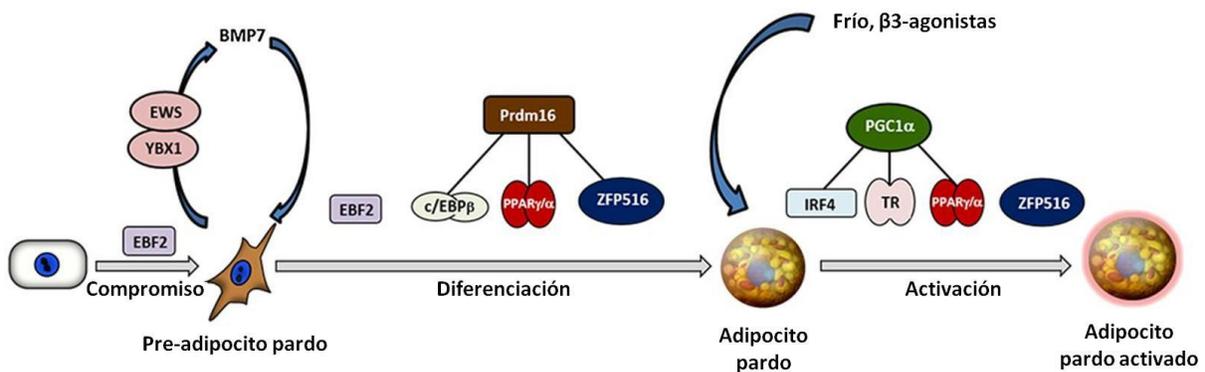


Figura 3. Regulación transcripcional de la diferenciación y activación de los adipocitos pardos. (Modificado de Seale, 2015). EBF2: Factor 2 temprano de células B, EWS: Proteínas Ewing sarcoma, YBX1: Proteína 1 de unión a la caja Y, BMP: Proteína morfogenética ósea, PRDM16: Proteína 16 con dedos de zinc y dominio PR, PPARγ: Receptor gamma activado por la proliferación de peroxisomas, ZFP516: Proteína 516 dedos de zinc, PGC-1α: Coactivador 1α de PPARγ, IRF4: Factor 4 regulador del interferón, TR: Receptor de hormona tiroidea.

4.6 Otros genes implicados en la diferenciación de BAT

Los genes Homeobox (*Hox*) se encuentran asociados a procesos tales como la angiogénesis, la reparación de heridas (Uyeno et al., 2001), el desarrollo endometrial (Taylor, 2000) y la hematopoyesis (Dollé et al., 1989), entre otros. La presencia de varios genes *Hox* en WAT y BAT, es indicativo de la

participación de estos genes en el proceso de adipogénesis. Existe una expresión diferencial entre preadipocitos, adipocitos diferenciados y tejido adiposo, además de que la expresión de estos genes también difiere entre WAT y BAT (Singh et al., 2016). Los genes *HoxA1* y *HoxC4* se expresan en BAT y no en WAT, y existe evidencia de que su expresión es únicamente en adipocitos pardos diferenciados, por lo tanto, varios grupos de trabajo han decidido considerarlos como posibles marcadores de la diferenciación de BAT. El gen *HoxA1* contiene elementos de respuesta al ácido retinoico (Seifert et al., 2015) y en presencia de este, se induce la expresión de *Ucp1* (Murholm et al., 2013).

El factor TBX15 pertenece a la familia de factores de transcripción T-box, los cuales están altamente conservados y participan en múltiples procesos de diferenciación celular (Naiche et al., 2005). Este factor de transcripción es necesario para el proceso de adipogénesis en WAT inguinal y BAT. La reducción en la expresión de *Tbx15* mediante un RNA interferente (siRNA) conduce a una disminución de *Ucp1* y otros genes de la biogénesis mitocondrial, sin embargo, el mecanismo mediante el cual ocurre esto aún se desconoce (Gburcik et al., 2012).

El gen lim homeobox 8 (*Lhx8*) se expresa específicamente en adipocitos pardos en cultivo, en comparación con los adipocitos blancos (Petrovic et al., 2010). La proteína de dedo de zinc del cerebelo 1 (ZIC1) se expresa específicamente en adipocitos pardos. En los modelos *in vivo*, la proteína

ZIC1 se expresó en los depósitos característicos de BAT y estuvo ausente en WAT y el músculo. Estos resultados revelan que *Zic1* y *Lhx8* podrían considerarse como marcadores de elección para identificar el BAT (Waldén et al., 2012). Sin embargo, se desconoce la función que estos genes tienen durante la diferenciación o dentro del metabolismo de los adipocitos pardos. La tabla 1 muestra los principales factores de transcripción implicados en el proceso de diferenciación adiposa.

Tabla 1. Principales factores de transcripción implicados en la adipogénesis

Factor de transcripción	Función	Tejido adiposo en el que se encuentra presente
PPARγ	Regulador maestro de la diferenciación adiposa	WAT, beige y BAT
C/EBPs	Promueven coordinadamente con PPAR γ , la cascada transcripcional necesaria para la adipogénesis	WAT, beige y BAT
PRDM16	Inductor de genes característicos de los adipocitos pardos y beige	Beige y BAT
PGC-1α	Regulador maestro de la biogénesis mitocondrial y metabolismo oxidativo	BAT
IRF4	Activador de genes termogénicos	Beige y BAT
EBF2	Coopera directamente con PPAR γ para estimular la transcripción de genes característicos de linaje.	Beige y BAT
EWS	Reguladores en las etapas tempranas del proceso de diferenciación adiposa	BAT
YBX1	Junto con EWS, inducen la activación transcripcional de BMP7	BAT
BMP7	Importante regulador en el desarrollo del tejido adiposo	WAT y BAT
TBX15	Esencial para el desarrollo de programas adipogénicos y termogénicos	Beige y BAT
LHX8	Marcador selectivo de linaje	BAT
Zic1	Marcador selectivo de linaje	BAT

PPAR γ : Receptor gamma activado por la proliferación de peroxisomas, C/EBPs: Proteínas de unión al potenciador CCAAT, PRDM16: Proteína 16 con dedos de zinc y dominio PR, PGC-1 α : Coactivador 1 α de PPAR γ , IRF4: Factor 4 regulador del interferón, EBF2: Factor 2 temprano de células B, EWS: Proteínas Ewing sarcoma, YBX1: Proteína 1 de unión a la caja Y, BMP7: Proteína morfogenética ósea 7, TBX15: T-box 15, LHX8: Lim homeobox 8, Zic1: Proteína dedo de zinc del cerebelo 1. BAT: Tejido adiposo pardo, WAT: Tejido adiposo blanco.

5. FUNCIONES METABÓLICAS Y ENDÓCRINAS DE BAT

5.1 Lipólisis

La lipólisis es el proceso catabólico que permite a las células obtener AG y glicerol a partir de la hidrólisis de los TG almacenados en las gotas lipídicas (Figura 4). WAT puede liberar estos componentes a la circulación para que puedan llegar a otros tejidos, durante los periodos de ayuno o ejercicio (Lafontan and Langin, 2009). En BAT, la lipólisis es de vital importancia para su función fisiológica principal, la respuesta al frío.

La lipólisis tiene lugar en el citosol y es el resultado de la acción de tres lipasas que hidrolizan los enlaces éster de los TG, para obtener tres AG libres y glicerol, dichas enzimas son la lipasa adipocítica de TG (ATGL), la lipasa sensible a hormonas (HSL) y la monoacilglicerol lipasa (MGL) (Lass et al., 2011).

La enzima ATGL se expresa tanto en WAT como en BAT y cataliza el primer paso de la lipólisis, la hidrólisis de TG en diacilglicéridos (DG) y AG (Zechner et al., 2009). La eliminación específica de ATGL en el BAT, lo convierte en un tejido muy similar a WAT, con una termogénesis alterada y una disminución en la expresión de *Ucp1* (Ahmadian et al., 2011). Por otro lado, los ratones que sobreexpresan esta enzima, presentan un aumento de la lipólisis y de la oxidación de AG en WAT, así como un aumento en la

termogénesis, lo que resulta en un mayor gasto de energía y resistencia a la obesidad (Ahmadian et al., 2009).

El siguiente paso de la lipólisis lo realiza la enzima HSL, la cual hidroliza DG en monoacilglicéridos (MG) y AG. Al igual que ATGL, esta enzima se expresa en ambos tejidos adiposos, WAT y BAT (Holm, 2003). Los ratones KO para HSL siguen hidrolizando de manera eficiente los TG y acumulan grandes cantidades de DG (Haemmerle et al., 2002).

La enzima MGL culmina el proceso de la lipólisis al hidrolizar los MG, se encuentra expresada en ambos tejidos adiposos y se localiza en la membrana celular, el citoplasma y las gotas de lípidos (Sakurada and Noma, 1981). El resultado final de la lipólisis es la provisión de energía en forma de AG y glicerol. Un alto nivel de AG libres, puede ser tóxico para las células, sin embargo, los adipocitos pardos pueden prevenir esta lipotoxicidad al aumentar su capacidad oxidativa (Virtue and Vidal-Puig, 2010).

5.2 Lipogénesis

La lipogénesis es la vía metabólica que se encarga de sintetizar los AG e inducir la síntesis de TG (Figura 4) (Ameer et al., 2014). En estudios recientes se ha determinado que la toma de glucosa también está involucrada en la regulación de la lipogénesis (Herman et al., 2012).

El papel de BAT en la lipogénesis aún no está del todo claro. Un estudio reciente examinó la dinámica de la lipogénesis *de novo* en el WAT, BAT y beige, durante la estimulación crónica del receptor β 3-adrenérgico (Mottillo et al., 2014) La lipogénesis tiene lugar en el citosol y puede ser resumida en tres pasos: síntesis de AG a partir de acetil-CoA, elongación y desaturación.

La lipogénesis comienza con la carboxilación de acetil-CoA a malonil Co-A, este paso es catalizado por la acetil-CoA carboxilasa (ACC) que requiere biotina como cofactor. Posteriormente la sintasa de AG (FAS), una proteína citosólica multifuncional, cataliza diferentes reacciones para formar palmitato, un ácido graso saturado de 16 carbonos (Lodhi et al., 2011).

En la segunda etapa de la lipogénesis, los AG derivados de la reacción enzimática catalizada por FAS, son elongados por las enzimas de AG de cadena larga (ELOVL), unidas a la membrana, localizadas principalmente en el retículo endoplásmico, las cuales se encuentran presentes en roedores y humanos (Kihara, 2012), la delección específica de FAS en el tejido adiposo resulta en un aumento del gasto de energía y en el número de células con características de adipocitos beige en el WAT subcutáneo (Lodhi et al., 2012).

La enzima ELOVL3 está altamente expresada en BAT después de la exposición al frío (Tvrdik et al., 1997) y los ratones KO para ELOVL3

presentan una reducción en la lipogénesis hepática y acumulación de TG (Zadravec et al., 2010).

La fase final de la lipogénesis es la desaturación de los AG. Este proceso es catalizado por las enzimas desaturasas, como la esteroil-CoA desaturasa (SCD), las cuales introducen un doble enlace en una posición específica en una cadena de un ácido graso (Lodhi et al., 2011). La enzima SCD1 es la isoforma predominante en el tejido adiposo y el hígado y su regulación negativa en el hígado previene la obesidad inducida por la dieta rica en grasas (Miyazaki et al., 2007). Los roedores KO para *Scd1* presentan aumento en la captación de glucosa y el metabolismo del glucógeno, mayor gasto de energía y termogénesis basal en BAT (Rahman et al., 2005).

Una vez que los AG son sintetizados, se pueden esterificar para ser utilizados en la oxidación de AG, o se pueden almacenar en forma de TG. La captación, el transporte y la síntesis de AG contribuyen a la termogénesis de BAT, por tal motivo, es muy importante el mantenimiento de la reserva intracelular de TG para la homeostasis lipídica en los adipocitos pardos (Cannon and Nedergaard 2004).

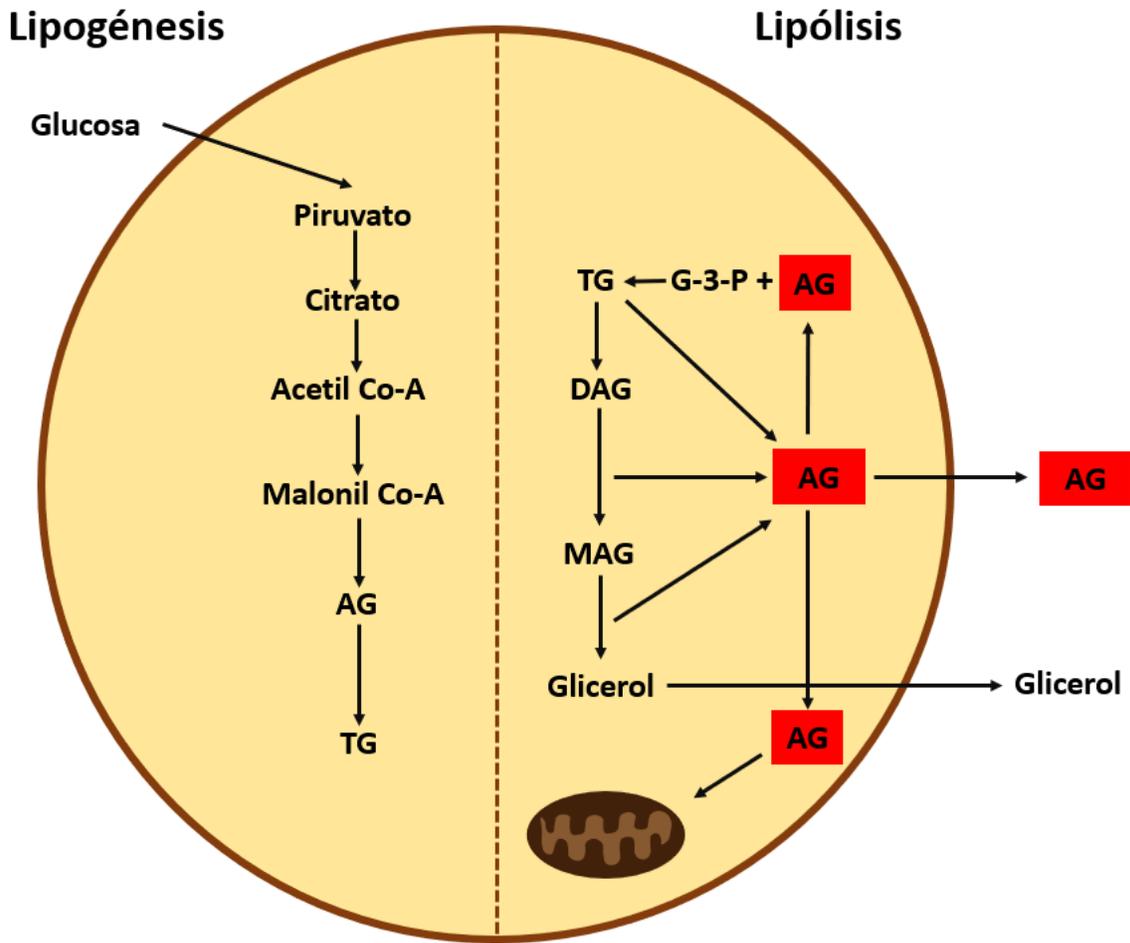


Figura 4. Metabolismo lipídico en el BAT. La lipogénesis es el proceso por medio del cual se promueve la biosíntesis de TG. La lipólisis, de manera opuesta, en la que los TG son hidrolizados en AG libres y glicerol, que puede ser oxidado o liberado (Modificado de Luo and Liu, 2016). ACC: Acetil-CoA carboxilasa, FAS: Sintasa de AG, AG: Ácidos grasos, TG: Triglicéridos, G-3-P: Glicerol 3 fosfato, ATGL: Lipasa adipocítica de triglicéridos, DAG: Diacilglicéridos, MAG: Monoacilglicéridos, HSL: Lipasa sensible a hormonas, MGL: Monoacilglicerol lipasa.

5.3 Oxidación de AG

El BAT presenta una de las tasas más altas de la oxidación de AG (FAO) en el organismo (Doh et al., 2005). Gran parte de la oxidación de los AG de

cadena larga tiene lugar en la matriz mitocondrial, aunque la FAO peroxisomal también se ha relacionado con la termogénesis.

5.4 Oxidación mitocondrial de los AG

De forma tradicional, la investigación sobre la regulación de la termogénesis en BAT se ha centrado en el papel central de UCP1. Sin embargo, diversos estudios apoyan la hipótesis de que sistemas y genes adicionales intervienen en el proceso de la termogénesis. Yu y colaboradores (2002), demostraron que el frío es capaz de inducir de manera simultánea la síntesis y la oxidación de AG en BAT. Otros estudios también han informado que, en cultivos primarios de adipocitos pardos, los niveles intracelulares de AG son críticos para la termogénesis (Li et al., 2014), y que en los roedores, la termogénesis de BAT se basa en los niveles de concentración de los AG de cadena larga (Bukowiecki et al., 1981). La acil-CoA sintetasa 1, media la conversión de los AG en acil-CoA y los dirige específicamente a la FAO mitocondrial, mediante el sistema de la enzima carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1) (Ellis et al., 2010).

El primer componente del sistema CPT1, está ubicado en la membrana externa mitocondrial, esta enzima cataliza la trans-esterificación de un grupo acilo graso a partir de CoA a la carnitina, este paso se considera la etapa limitante de la velocidad en la regulación de la oxidación de AG mitocondrial (McGarry and Foster, 1980). Las acilcarnitinas son

transportadas a la matriz mitocondrial por el transportador carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT). Una vez dentro de las mitocondrias, las acilcarnitinas se convierten en acil-CoA por CPT2, ubicada en la membrana mitocondrial interna, y, por lo tanto, pueden ingresar al ciclo de la FAO.

Existen tres isoformas de CPT1; CPT1A (Cortés et al., 2009), CPT1B (Yamazaki et al., 1995) y CPT1C (Price et al., 2002), las cuales se diferencian en la secuencia, la distribución tisular, la localización intracelular, la cinética y sensibilidad al malonil-CoA. La enzima CPT1B está altamente expresada en BAT, el músculo esquelético, el corazón y los testículos (Townsend and Tseng, 2014). La enzima CPT1A es predominante en tejidos como el hígado, riñón, pulmón, ovario, bazo, cerebro, intestino y páncreas. La enzima CPT1C parece expresarse únicamente en las neuronas y testículos. CPT1A y CPT1B están ubicadas en la membrana externa mitocondrial y ambas isoformas están involucradas en la regulación del flujo de los AG hacia la mitocondria. Estas dos isoformas presentan una alta similitud en la secuencia, pero presentan diferencias cinéticas importantes (Ramsay et al., 2001). Se ha comprobado que los ratones que carecen de CPT1B, mueren durante la exposición al frío, como resultado de su incapacidad para llevar a cabo la termogénesis (Ji et al., 2008). Además, un estudio reciente en ratones CPT2 KO, reveló que la FAO es necesaria para la adaptación al frío en BAT.

5.5 Oxidación peroxisomal de los AG

La oxidación de los AG de cadena muy larga ocurre de manera principal en los peroxisomas (Singh et al., 1984). En varios estudios se ha demostrado que durante la exposición al frío se activa la FAO peroxisomal en el BAT (Nedergaard et al., 1980), además de que la enzima catalasa, considerada un marcador peroxisomal, se incrementa dramáticamente en el BAT de rata, bajo las mismas condiciones (Ahlabo and Barnard 1971). Sin embargo, la relación entre la FAO peroxisomal y la termogénesis aún no está bien establecida. Lo que se sabe es que los acetil-CoA producidos durante la FAO peroxisomal pueden ingresar a las mitocondrias para alimentar la termogénesis mediada por UCP1. De manera reciente, un estudio ha establecido que la FAO peroxisomal puede contribuir a la termogénesis de manera independiente de UCP1 (Lodhi and Semenkovich, 2014).

Tanto la FAO mitocondrial como la peroxisomal son necesarias para la termogénesis en BAT, y mejorar la comprensión sobre estos procesos catabólicos podría ser una estrategia inexplorada para combatir la obesidad.

5.6 Factores secretados por BAT con acción autócrina

5.6.1 BMPs

Las BMPs pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF β), los cuales son reguladores multifuncionales del

desarrollo y homeostasis tisular (Zamani and Brown, 2011). Varias BMPs regulan el compromiso y diferenciación de los precursores adipogénicos (Modica and Wolfrum, 2013). Las BMP2 y BMP4 están asociados con la diferenciación adiposa de WAT (Zamani and Brown, 2011) y BMP7 parece estar implicado en la regulación de la adipogénesis parda (Tseng et al., 2008). Gran parte de la señalización de las BMPs está mediada por los receptores de proteína morfogenética tipo 1 (BMPR1) y tipo 2 (BMPR2).

La BMP7 se expresa de manera temprana durante la adipogénesis parda y es necesaria para la formación de los depósitos de BAT. Los ratones KO para BMP7 tienen una disminución de la masa total de BAT y la sobreexpresión de este gen tiene como resultado un incremento en el gasto de energía y pérdida de peso (Tseng et al., 2008). Por otro lado, la BMP7 también regula la adipogénesis de los adipocitos beige (Schulz et al., 2011), sin embargo, no existe evidencia de que la sobreexpresión de este gen produzca el "pardeamiento" de WAT (Tseng et al., 2008).

La BMP7 es principalmente producido por las células estromales vasculares (Schulz et al., 2011) y existe evidencia de que su señalización autocrina y/o paracrina induce la expresión de PRDM16 y PGC-1 α , los cuales son factores de transcripción cruciales en la diferenciación de BAT. La BMP7 es capaz de aumentar la expresión de genes termogénicos como *Ucp1* y la biogénesis mitocondrial durante la diferenciación de los adipocitos pardos, así como

incrementar la actividad mitocondrial y el catabolismo de los AG en los adipocitos pardos maduros (Townsend et al., 2013).

Hasta hace varios años se pensó que BMP4 estaba implicada de manera única en la regulación del proceso adipogénico del WAT (Tseng et al., 2008). Sin embargo, la BMP4 no solo actúa como un regulador endógeno del compromiso y la diferenciación de WAT, también participa en la promoción de la diferenciación de los adipocitos beige. En modelos de ratón, la sobreexpresión de *Bmp4* promueve el “pardeamiento” de WAT e incrementa el gasto energético (Qian et al., 2013).

La BMP8 es principalmente producido por los adipocitos pardos maduros y su expresión génica incrementa en respuesta a factores termogénicos y nutricionales, como el frío y la dieta alta en grasas (Whittle et al., 2012). La BMP8 ejerce sus funciones locales por estimulación β 3-adrenérgica y señala mediante la vía de SMAD1, SMAD5 y SMAD8 (por sus siglas en inglés Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4) e incrementa la activación de las proteínas cinasas activadas por mitógeno p38 (p38-MAPK).

5.6.2 Óxido nítrico (NO)

Los adipocitos pardos producen NO a través de inducción noradrenérgica de la actividad de la sintasa de NO, que inhibe la proliferación de otras poblaciones celulares e induce la diferenciación de adipocitos pardos en

cultivo (Nisoli et al., 1997). El nitrato inorgánico también puede inducir la síntesis de NO, permitiendo el pardeamiento de WAT (Roberts et al., 2015).

5.6.3 Prostaglandinas

En varios estudios se ha demostrado que las prostaglandinas son sintetizadas y liberadas por los adipocitos beige y los adipocitos pardos induciendo la actividad de BAT y promoviendo el pardeamiento de WAT en los roedores (García-Alonso et al., 2013). Esto se demostró al eliminar los genes que codifican para la ciclooxygenasa-2 y la lipocalina prostaglandina D sintasa, las cuales son necesarias para la síntesis de prostaglandinas, y el resultado obtenido fue el deterioro del pardeamiento de WAT (Virtue et al., 2012).

5.7 Factores secretados por BAT con acción paracrina

5.7.1 Factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A)

Durante el proceso de pardeamiento de WAT y la activación de la termogénesis, es necesario un aumento en la perfusión sanguínea tisular para mantener el suministro de sustratos metabólicos y el oxígeno requerido (Orava et al., 2011). En respuesta a todos estos procesos, los adipocitos pardos producen VEGF-A (Sun et al., 2014). En un modelo de

ratones obesos, se ha informado que la disminución de la densidad de los vasos sanguíneos, conduce a una pérdida del potencial termogénico de BAT, el cual se asocia con niveles bajos de VEGF-A (Shimizu et al., 2014).

5.7.2 Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)

De manera reciente se ha determinado que los adipocitos pardos son capaces de liberar H_2O_2 , el cual actúa sobre la contractilidad vascular de supresión de la célula. La liberación de H_2O_2 media en gran medida el efecto anticontráctil del tejido adiposo perivascular. La enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa-4 es la principal responsable de la producción de H_2O_2 , la cual se expresa intensamente en BAT (Friederich-Persson et al., 2017).

5.7.3 Factor de crecimiento nervioso (NGF)

El desarrollo de BAT y la función termogénica están fuertemente relacionados con la inervación simpática, ya que la noradrenalina liberada por las terminaciones nerviosas es el principal regulador de la termogénesis de BAT (Cannon and Nedergaard, 2004). Un aumento de la densidad de las fibras nerviosas noradrenérgicas se correlaciona de manera positiva con el pardeamiento de WAT (Murano, et al., 2009). El NGF es liberado por los

adipocitos pardos y promueve la remodelación de la inervación simpática en BAT y el tejido adiposo beige.

5.8 Factores secretados por BAT con acción endócrina

5.8.1 Triyodotironina (T3)

La T3 fue el primer factor endocrino identificado, liberado por BAT. Este tejido expresa la Dio-2 que es una enzima capaz de convertir la tiroxina (T4) a su metabolito activo T3. En respuesta a la estimulación noradrenérgica, los adipocitos pardos inducen un aumento en la expresión de Dio-2. La T3 producida en BAT es vital para la inducción de la maquinaria termogénica y una fuente importante de T3 sistémica (Rabelo et al., 1995).

5.8.2 Factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21)

El FGF21 es un miembro de la familia de factores de crecimiento fibroblásticos (FGF), que promueve la oxidación de la glucosa en múltiples tejidos, como el hígado, WAT y páncreas, y que ejerce un papel protector contra la obesidad y la diabetes en los modelos de roedores (Potthoff et al., 2012). En condiciones basales, el hígado parece ser el sitio principal productor de FGF21, sin embargo, cuando se activa la termogénesis en BAT, los adipocitos pardos expresan y liberan altas cantidades de FGF21

(Yamashita et al., 1994). La expresión y liberación de FGF21 en BAT está regulada por mecanismos noradrenérgicos mediados por cAMP, es decir, las mismas vías intracelulares que inducen la expresión de genes termogénicos (Hondares et al., 2011a). El FGF21 también se encuentra expresado en WAT, sin embargo, en este tejido no está asociado con una activación termogénica, por lo tanto, se ha propuesto que FGF21 juega un papel autocrino en este tejido (Nedergaard and Cannon, 2014). Sin embargo, parece que FGF21 es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y estudios recientes han revelado que puede actuar en el cerebro incrementando la sensibilidad hepática a la insulina y la tasa metabólica en las ratas que presentan obesidad inducida por la dieta (Zamani and Brown, 2011). Estos datos podrían confirmar la posibilidad de que los factores endocrinos derivados de BAT tienen la capacidad de actuar en el SNC, como las adipocinas convencionales.

5.8.3 IL-6

La IL-6 es una citocina producida en múltiples tejidos en el cuerpo, incluidos el tejido adiposo, el músculo esquelético y las células inmunitarias. La activación de la termogénesis por los adipocitos pardos está asociada a un mejoramiento en la expresión de IL-6 (Burýsek and Houstek, 1997). Esto parece inconsistente con el papel de IL-6 como una citocina pro-inflamatoria

y la asociación inversa entre la señalización inflamatoria y la activación de BAT (Goto et al., 2016). Sin embargo, hoy en día IL-6 es considerada como una citocina pro-inflamatoria distinta a las citocinas pro-inflamatorias estándar y es liberada por el músculo esquelético en respuesta al ejercicio y promueve la sensibilidad a la insulina (Ikeda et al., 2016).

Un estudio reciente demostró mediante ratones KO para *IL-6*, que esta citocina es necesaria para la inducción del pardeamiento de WAT, así como para la expresión completa de UCP1 en el tejido subcutáneo blanco después de la exposición al frío (Knudsen et al., 2014).

5.8.4 Neuregulina 4 (NRG4)

La NRG4 pertenece a la familia de ligandos extracelulares del factor de crecimiento epidermal (EGF) y señala a través de los receptores tirosina cinasa ErbB3 y ErbB4, que regulan diversos procesos biológicos, como proliferación, supervivencia, homeostasis tisular y tumorigénesis (Schneider and Wolf, 2009). De manera reciente, mediante un análisis de secretoma, se identificó a NRG4 como un factor secretado por el BAT (Wang et al., 2014a). La expresión de *Nrg4* está fuertemente inducida durante la adipogénesis parda e incrementa con la activación del receptor adrenérgico en los adipocitos pardos. La NRG4 es capaz de atenuar la señalización

lipogénica hepática y preservar la homeostasis de la glucosa y los lípidos en la obesidad, en modelos de ratón (Wang et al., 2014a).

5.8.5 Factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1)

Está demostrado que cuando los roedores se exponen a temperaturas frías, la expresión de IGF-1 incrementa en BAT. En los modelos de roedores con diabetes tipo I se encontró que el trasplante de una pequeña cantidad de BAT embrionario, es capaz de revertir la diabetes y se estableció la hipótesis de que esto se encontraba asociado al aumento de IGF-1 (Gunawardana and Piston, 2015). El IGF-1 causa un aumento de la proliferación y diferenciación de los adipocitos pardos (Lorenzo et al., 1993).

5.8.6 Proteína 4 de unión a retinol (RBP4)

La proteína RBP4 está involucrada en el transporte intracelular de la vitamina A y sus derivados, cuando es liberada por WAT altera la sensibilidad a insulina. Los adipocitos pardos liberan RBP4 cuando se exponen a estímulos termogénicos o adrenérgicos (Rosell et al., 2012), sin embargo, su importancia fisiológica en BAT no está clara.

6. EL BAT COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

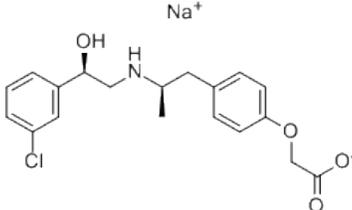
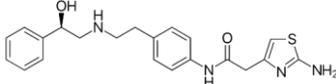
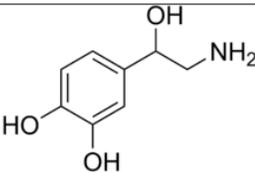
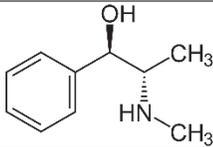
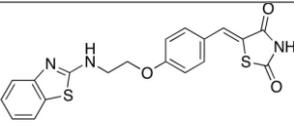
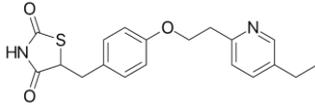
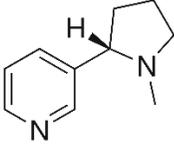
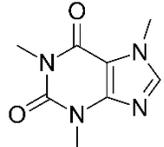
En la actualidad existen tres medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para la pérdida de peso, los cuales son sibutramina, fentermina y orlistat, sin embargo, ninguno de estos ha proporcionado eficacia clínica a largo plazo. El hallazgo reciente de que los humanos adultos poseen BAT en ciertas regiones del cuerpo, ha despertado el interés de que este tejido pueda ser utilizado como una posible estrategia contra la obesidad y sus enfermedades relacionadas. Por esta razón, uno de los principales objetivos del campo de investigación de BAT es estimular la actividad del tejido y/o aumentar la cantidad de este. Hoy en día se siguen diversas estrategias con la finalidad de lograr este objetivo, entre estas se encuentran la activación farmacológica de BAT, el trasplante de BAT y el pardeamiento de WAT.

6.1 Activación de BAT inducida por fármacos

De manera reciente se han reportado algunos fármacos capaces de activar BAT a temperatura ambiente, los cuales se han dividido en 4 clases, de acuerdo con el sitio de acción de cada uno. Los fármacos de la clase 1 son agonistas β -adrenérgicos que actúan sobre el receptor β_3 ubicado en la superficie de los adipocitos. La clase 2 consiste en medicamentos que tienen un efecto sobre la alteración de los niveles de norepinefrina, que imitan el

efecto de esta o bloquean el transportador ubicado en la terminal nerviosa simpática. Los fármacos de clase 3 son activadores de PPAR γ y, por último, la clase 4 engloba productos naturales sobre los cuales la información es limitada. La tabla 2 muestra ejemplos de cada clase de fármacos o productos naturales capaces de activar BAT.

Tabla 2. Ejemplos de activadores farmacológicos de BAT

Clase	Fármaco	Estructura	Estado actual	Referencia
1	BRL37344		Aumenta la tasa de utilización de glucosa. Sin estudios descritos en humanos.	(Liu and Stock, 1995)
1	Mirabegron		Fármaco utilizado para el padecimiento de vejiga hiperactiva. Sin estudios concretos en humanos.	(Takasu et al., 2007)
2	Norepinefrina		Fármaco utilizado para tratar la hipotensión. Se ha reportado la activación de BAT en roedores.	(Shimizu et al., 1991) (Matthias et al., 2000)
2	Efedrina		Activación de BAT se ha descrito en ratas.	(Carey et al., 2015)
3	Rosiglitazona		Mejora la lipogénesis en BAT. Se han descrito estudios en humanos, pero con efectos secundarios graves.	(Digby et al., 1998)
3	Pioglitazona		Utilizado para tratar diabetes tipo II.	(Mukherjee et al., 2016)
4	Nicotina		Se ha descrito la activación de BAT reportada en ratas. Sin embargo, la pérdida de peso asociada con el hábito de fumar se ha atribuido al efecto de la nicotina en regiones cerebrales como el hipotálamo.	(Wellman et al., 1986) (Martinez de Morentin et al., 2012)
4	Cafeína		Activación de la termogénesis de BAT	(Yoshioka et al., 1990)

BAT: Tejido adiposo pardo.

6.2 Trasplante de BAT

En el año 2013, Liu y colaboradores (2013) realizaron trasplantes subcutáneos de BAT en la región interescapular dorsal en ratones con obesidad inducida mediante una dieta alta en grasas. El resultado obtenido fue una reducción notable de la ganancia de peso generada por la dieta alta en grasas en los ratones que recibieron el trasplante, en comparación con los controles, los cuales solo recibieron una dieta alta en grasas. Por otra parte, ellos también demostraron que el trasplante de BAT aumentó considerablemente la temperatura corporal de los animales que fueron expuestos a condiciones ambientales frías (4 °C, 6 horas), relacionando este aumento de temperatura con un incremento en el metabolismo energético. Los resultados de los análisis de expresión génica determinaron que el trasplante de BAT aumentó significativamente la expresión de genes como *Ppara*, *Pgc-1a*, *Cpt1b* y *Ucp1*. Por último, también demostraron que el trasplante de BAT mejoró en gran medida la resistencia a la insulina, de acuerdo con lo determinado por las pruebas de tolerancia a la glucosa y a la insulina.

En otro estudio realizado por el mismo grupo de investigación en el año 2015 (Liu et al., 2015), realizaron un trasplante de BAT en un modelo de ratones obesos deficientes de leptina. En este estudio se observó que el tamaño de los adipocitos pertenecientes a BAT trasplantado tendían a ser más pequeños que los de BAT endógeno, además de perder su morfología

multilocular de lípidos. Por otra parte, este estudio también demostró una mejora en la homeostasis de la glucosa, al aumentar de manera significativa el gasto de energía.

Pese a que se ha demostrado que el trasplante de BAT tiene efectos beneficiosos sobre la obesidad y la diabetes, los mecanismos subyacentes son poco conocidos, por lo que se requiere una mayor investigación al respecto.

6.3 Pardeamiento de WAT

Durante la última década, el campo de investigación del tejido adiposo se ha interesado cada vez más en el pardeamiento de WAT debido a sus efectos beneficiosos en los trastornos metabólicos. Hoy en día se conocen diversos factores que median el pardeamiento de WAT, entre los cuales se encuentran, el ácido gamma aminobutírico (GABA), el ácido β -aminoisobutírico (BAIBA), el ejercicio y la hormona irisina.

6.3.1 GABA y BAIBA

El GABA tiene un gran uso comercial como complemento alimenticio, estudios recientes han revelado que tiene potencial antioxidante y puede

regular la hiperglucemia, sin embargo, todavía no está del todo claro el mecanismo (Jeremic et al., 2017).

De manera reciente se ha comenzado a investigar los efectos de BAIBA en el proceso de pardeamiento y, por lo tanto, su papel en el tratamiento de la obesidad y las enfermedades asociadas. Roberts y colaboradores (2014) demostraron que BAIBA está regulado por PGC-1 α y aumenta la expresión de los genes característicos de los adipocitos pardos, mientras que Jung y colaboradores (2015) informaron que BAIBA atenúa la resistencia a la insulina e induce la oxidación de los AG.

6.3.2 Ejercicio

Diversos estudios han demostrado que las personas que se someten a entrenamientos con ejercicios presentan un aumento en la expresión de proteínas metabólicas como GLUT4 y PGC-1 α , así como la activación del sistema nervioso simpático. En 2013, un grupo de investigación demostró que el entrenamiento con ejercicios produce cambios en WAT, como el aumento de la expresión de genes implicados en la biogénesis mitocondrial, el pardeamiento de WAT y un perfil de adipocinas de WAT alterado (Stanford et al., 2013). Otros estudios realizados en roedores y humanos han establecido la hipótesis de que varias miocinas liberadas por el músculo esquelético durante el ejercicio, pueden ser responsables del pardeamiento,

entre éstas se encuentra la meteorina 1, la miostatina y la irisina (Zafrir, 2013).

6.3.3 Hormona irisina

Se ha establecido que a esta hormona como uno de los factores que pueden ayudar al pardeamiento de WAT y se libera en el torrente sanguíneo durante el ejercicio. Se han realizado diversos estudios en roedores y se ha demostrado que los ratones tratados con esta hormona presentan una alta expresión de *Ucp1*, aumento en el gasto de energía y mejora en la homeostasis de la glucosa (Boström et al., 2012, Kurdiova et al., 2014) Pese a estos resultados, existe una gran controversia sobre la regulación y función de la hormona en los seres humanos. Un estudio realizado por Kurdiova y colaboradores (2014) determinó que la hiperglucemia, la trigliceridemia, la adiposidad visceral y la deposición de lípidos, se asociaron de manera negativa con la irisina circulante.

7. CONCLUSIONES

La obesidad es considerada una patología crónico-degenerativa con un alto grado de complejidad y asociada a diversas morbilidades crónicas, como la diabetes tipo II, la dislipidemia, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, etc. El aumento alarmante de la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso en las últimas décadas alrededor del mundo es preocupante debido a sus efectos adversos en la salud. De manera muy particular, resulta preocupante el hecho de que el aumento en el número de adipocitos en la obesidad se mantiene constante en los adultos, incluso después de la cirugía bariátrica. Se ha observado que cuando una persona pierde peso, los adipocitos reducen su volumen, pero no el número total de estos, lo que implica la continua capacidad de seguir acumulando lípidos.

Debido a la complejidad que presenta esta patología, no es de extrañarse que las terapias farmacológicas sean ineficientes. Hoy en día, existen tres medicamentos aprobados por la FDA para la pérdida de peso, sibutramina, fentermina y orlistat, los cuales se centran en la reducción de la ingesta energética, pero ninguno de estos ha proporcionado eficacia clínica a largo plazo. Por otra parte, también se han desarrollado diversos fármacos que tienen como blanco factores de transcripción con la finalidad de bloquear la adipogénesis, sin embargo, hay que considerar el principal inconveniente de esta estrategia farmacológica, la cual es que varios de estos factores de transcripción tempranos están implicados en múltiples vías de señalización,

por lo que su alteración podría conducir a cambios en otros tejidos y desencadenar su posible disfunción.

Debido a esta problemática y al reciente descubrimiento de la presencia de BAT en la región cervical-supraclavicular en los humanos adultos, diversos grupos de investigación alrededor del mundo están centrando su interés en lograr una mejor comprensión en la regulación de los factores de transcripción involucrados en el proceso de diferenciación, con la finalidad de comprender algunos de los mecanismos que regulan el reclutamiento de células progenitoras a un camino específico de diferenciación.

En la actualidad, un gran número de estudios están demostrando que BAT y el tejido adiposo beige podrían utilizarse como herramientas para controlar la obesidad. Se ha propuesto que la estimulación del metabolismo de BAT, o la estimulación del metabolismo del adipocito blanco hacia uno de grasa parda, lo que se conoce como "pardeamiento", podría llevar a un consumo de energía en forma de disipación de calor y, por consiguiente, a un posible control en el exceso del peso corporal.

Pese a los avances que se tienen hasta el día de hoy en este campo de la biología, es importante destacar que aún falta mucho camino por recorrer, ya que al tener un mayor conocimiento respecto al proceso de diferenciación, el control transcripcional y el metabolismo de BAT podría lograrse el objetivo de utilizar a este tejido como el blanco para una

estrategia contra la obesidad y sus enfermedades relacionadas, siendo esta una terapia no invasiva, que permitiría encontrar una solución a un problema mundial, que pese a los grandes esfuerzos del gobierno de cada país, en conjunto con el sector salud y farmacéutico no se ha logrado controlar o solucionar.

REFERENCIAS

- Ahlabo, I., and T. Barnard. 1971. Observations on peroxisomes in brown adipose tissue of the rat. *J. Histochem. Cytochem.* 19:670–675. doi:10.1177/19.11.670.
- Ahmadian, M., M.J. Abbott, T. Tang, C.S.S. Hudak, Y. Kim, M. Bruss, M.K. Hellerstein, H.-Y. Lee, V.T. Samuel, G.I. Shulman, Y. Wang, R.E. Duncan, C. Kang, and H.S. Sul. 2011. Desnutrin/ATGL Is Regulated by AMPK and Is Required for a Brown Adipose Phenotype. *Cell Metab.* 13:739–748. doi:10.1016/j.cmet.2011.05.002.
- Ahmadian, M., R.E. Duncan, K.A. Varady, D. Frasson, M.K. Hellerstein, A.L. Birkenfeld, V.T. Samuel, G.I. Shulman, Y. Wang, C. Kang, and H.S. Sul. 2009. Adipose Overexpression of Desnutrin Promotes Fatty Acid Use and Attenuates Diet-Induced Obesity. *Diabetes.* 58:855–866. doi:10.2337/db08-1644.
- Ameer, F., L. Scanduzzi, S. Hasnain, H. Kalbacher, and N. Zaidi. 2014. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism.* 63:895–902. doi:10.1016/j.metabol.2014.04.003.
- Barberá, M.J., A. Schlüter, N. Pedraza, R. Iglesias, F. Villarroya, and M. Giralt. 2001. Peroxisome Proliferator-activated Receptor α Activates Transcription of the Brown Fat Uncoupling Protein-1 Gene. *J. Biol. Chem.* 276:1486–1493. doi:10.1074/jbc.M006246200.
- Bartelt, A., and J. Heeren. 2014. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10:24–36. doi:10.1038/nrendo.2013.204.
- Berry, D.C., D. Stenesen, D. Zeve, and J.M. Graff. 2013. The developmental origins of adipose tissue. *Development.* 140:3939–49. doi:10.1242/dev.080549.
- Boström, P., J. Wu, M.P. Jedrychowski, A. Korde, L. Ye, J.C. Lo, K.A. Rasbach, E.A. Boström, J.H. Choi, J.Z. Long, S. Kajimura, M.C. Zingaretti, B.F. Vind, H. Tu, S. Cinti, K. Højlund, S.P. Gygi, and B.M. Spiegelman. 2012. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 481:463–468. doi:10.1038/nature10777.
- Bukowiecki, L.J., N. Folléa, J. Lupien, and A. Paradis. 1981. Metabolic relationships between lipolysis and respiration in rat brown adipocytes. The role of long chain fatty acids as regulators of mitochondrial respiration and feedback inhibitors of lipolysis. *J. Biol. Chem.* 256:12840–8.

- Burýsek, L., and J. Houstek. 1997. beta-Adrenergic stimulation of interleukin-1alpha and interleukin-6 expression in mouse brown adipocytes. *FEBS Lett.* 411:83–6.
- Cannon, b., and j. Nedergaard. 2004. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiol. Rev.* 84:277–359. doi:10.1152/physrev.00015.2003.
- Carey, A.L., R. Pajtak, M.F. Formosa, B. Van Every, D.A. Bertovic, M.J. Anderson, N. Eikelis, G.W. Lambert, V. Kalff, S.J. Duffy, M.H. Cherk, and B.A. Kingwell. 2015. Chronic ephedrine administration decreases brown adipose tissue activity in a randomised controlled human trial: implications for obesity. *Diabetologia.* 58:1045–1054. doi:10.1007/s00125-015-3543-6.
- Cinti, S. 2009. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am. J. Physiol. Metab.* 297:E977–E986. doi:10.1152/ajpendo.00183.2009.
- Cinti, S. 2012. The adipose organ at a glance. *Dis. Model. Mech.* 5:588–94. doi:10.1242/dmm.009662.
- Cortés, V.A., D.E. Curtis, S. Sukumaran, X. Shao, V. Parameswara, S. Rashid, A.R. Smith, J. Ren, V. Esser, R.E. Hammer, A.K. Agarwal, J.D. Horton, and A. Garg. 2009. Molecular Mechanisms of Hepatic Steatosis and Insulin Resistance in the AGPAT2-Deficient Mouse Model of Congenital Generalized Lipodystrophy. *Cell Metab.* 9:165–176. doi:10.1016/j.cmet.2009.01.002.
- Digby, J.E., C.T. Montague, C.P. Sewter, L. Sanders, W.O. Wilkison, S. O’Rahilly, and J.B. Prins. 1998. Thiazolidinedione exposure increases the expression of uncoupling protein 1 in cultured human preadipocytes. *Diabetes.* 47:138–41.
- Doh, K.-O., Y.-W. Kim, S.-Y. Park, S.-K. Lee, J.S. Park, and J.-Y. Kim. 2005. Interrelation between long-chain fatty acid oxidation rate and carnitine palmitoyltransferase 1 activity with different isoforms in rat tissues. *Life Sci.* 77:435–443. doi:10.1016/j.lfs.2004.11.032.
- Dollé, P., J.-C. Izpisúa-Belmonte, H. Falkenstein, A. Renucci, and D. Duboule. 1989. Coordinate expression of the murine Hox-5 complex homoeobox-containing genes during limb pattern formation. *Nature.* 342:767–772. doi:10.1038/342767a0.
- Eguchi, J., X. Kong, M. Tenta, X. Wang, S. Kang, and E.D. Rosen. 2013. Interferon Regulatory Factor 4 Regulates Obesity-Induced Inflammation Through Regulation of Adipose Tissue Macrophage Polarization. *Diabetes.* 62:3394–3403. doi:10.2337/db12-1327.

- Ellis, J.M., L.O. Li, P.-C. Wu, T.R. Koves, O. Ilkayeva, R.D. Stevens, S.M. Watkins, D.M. Muoio, and R.A. Coleman. 2010. Adipose acyl-CoA synthetase-1 directs fatty acids toward beta-oxidation and is required for cold thermogenesis. *Cell Metab.* 12:53–64. doi:10.1016/j.cmet.2010.05.012.
- Engin, A. 2017. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *In* Advances in experimental medicine and biology. 1–17.
- Farmer, S.R. 2006. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab.* 4:263–273. doi:10.1016/J.CMET.2006.07.001.
- Flier, J.S., K.S. Cook, P. Usher, and B.M. Spiegelman. 1987. Severely impaired adipin expression in genetic and acquired obesity. *Science.* 237:405–8.
- Frayn, K.N., F. Karpe, B.A. Fielding, I.A. Macdonald, and S.W. Coppack. 2003. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int. J. Obes.* 27:875–888. doi:10.1038/sj.ijo.0802326.
- Friederich-Persson, M., A. Nguyen Dinh Cat, P. Persson, A.C. Montezano, and R.M. Touyz. 2017. Brown Adipose Tissue Regulates Small Artery Function Through NADPH Oxidase 4–Derived Hydrogen Peroxide and Redox-Sensitive Protein Kinase G-1 α . *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 37:455–465. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308659.
- García-Alonso, V., C. López-Vicario, E. Titos, E. Morán-Salvador, A. González-Pérez, B. Rius, M. Párrizas, O. Werz, V. Arroyo, and J. Clària. 2013. Coordinate functional regulation between microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in the conversion of white-to-brown adipocytes. *J. Biol. Chem.* 288:28230–42. doi:10.1074/jbc.M113.468603.
- Gburcik, V., W.P. Cawthorn, J. Nedergaard, J.A. Timmons, and B. Cannon. 2012. An essential role for Tbx15 in the differentiation of brown and “brite” but not white adipocytes. *Am. J. Physiol. Metab.* 303:E1053–E1060. doi:10.1152/ajpendo.00104.2012.
- Goto, T., S. Naknukool, R. Yoshitake, Y. Hanafusa, S. Tokiwa, Y. Li, T. Sakamoto, T. Nitta, M. Kim, N. Takahashi, R. Yu, H. Daiyasu, S. Seno, H. Matsuda, and T. Kawada. 2016. Proinflammatory cytokine interleukin-1 β suppresses cold-induced thermogenesis in adipocytes. *Cytokine.* 77:107–114. doi:10.1016/j.cyto.2015.11.001.
- Gunawardana, S.C., and D.W. Piston. 2015. Insulin-independent reversal of type 1 diabetes in nonobese diabetic mice with brown adipose tissue transplant. *Am. J. Physiol. Metab.* 308:E1043–E1055.

doi:10.1152/ajpendo.00570.2014.

- Haemmerle, G., R. Zimmermann, M. Hayn, C. Theussl, G. Waeg, E. Wagner, W. Sattler, T.M. Magin, E.F. Wagner, and R. Zechner. 2002. Hormone-sensitive Lipase Deficiency in Mice Causes Diglyceride Accumulation in Adipose Tissue, Muscle, and Testis. *J. Biol. Chem.* 277:4806–4815. doi:10.1074/jbc.M110355200.
- Hany, T.F., E. Gharehpapagh, E.M. Kamel, A. Buck, J. Himms-Hagen, and G.K. von Schulthess. 2002. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 29:1393–1398. doi:10.1007/s00259-002-0902-6.
- Herman, M.A., O.D. Peroni, J. Villoria, M.R. Schön, N.A. Abumrad, M. Blüher, S. Klein, and B.B. Kahn. 2012. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature.* 484:333–338. doi:10.1038/nature10986.
- Holm, C. 2003. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Biochem. Soc. Trans.* 31:1120–4. doi:10.1042/.
- Hondares, E., R. Iglesias, A. Giralt, F.J. Gonzalez, M. Giralt, T. Mampel, and F. Villarroya. 2011a. Thermogenic Activation Induces FGF21 Expression and Release in Brown Adipose Tissue. *J. Biol. Chem.* 286:12983–12990. doi:10.1074/jbc.M110.215889.
- Hondares, E., M. Rosell, J. Díaz-Delfín, Y. Olmos, M. Monsalve, R. Iglesias, F. Villarroya, and M. Giralt. 2011b. Peroxisome Proliferator-activated Receptor α (PPAR α) Induces PPAR γ Coactivator 1 α (PGC-1 α) Gene Expression and Contributes to Thermogenic Activation of Brown Fat. *J. Biol. Chem.* 286:43112–43122. doi:10.1074/jbc.M111.252775.
- Ikeda, S., Y. Tamura, S. Kakehi, H. Sanada, R. Kawamori, and H. Watada. 2016. Exercise-induced increase in IL-6 level enhances GLUT4 expression and insulin sensitivity in mouse skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 473:947–952. doi:10.1016/j.bbrc.2016.03.159.
- Jeremic, N., P. Chaturvedi, and S.C. Tyagi. 2017. Browning of White Fat: Novel Insight Into Factors, Mechanisms, and Therapeutics. *J. Cell. Physiol.* 232:61–68. doi:10.1002/jcp.25450.
- Ji, S., Y. You, J. Kerner, C.L. Hoppel, T.R. Schoeb, W.S.H. Chick, D.A. Hamm, J. Daniel Sharer, and P.A. Wood. 2008. Homozygous carnitine palmitoyltransferase 1b (muscle isoform) deficiency is lethal in the mouse. *Mol. Genet. Metab.* 93:314–322. doi:10.1016/j.ymgme.2007.10.006.

- Jimenez, M.A., P. Akerblad, M. Sigvardsson, and E.D. Rosen. 2007. Critical role for Ebf1 and Ebf2 in the adipogenic transcriptional cascade. *Mol. Cell. Biol.* 27:743–57. doi:10.1128/MCB.01557-06.
- Jung, T.W., H.-J. Hwang, H.C. Hong, H.J. Yoo, S.H. Baik, and K.M. Choi. 2015. BAIBA attenuates insulin resistance and inflammation induced by palmitate or a high fat diet via an AMPK–PPAR δ -dependent pathway in mice. *Diabetologia*. 58:2096–2105. doi:10.1007/s00125-015-3663-z.
- Kajimura, S., P. Seale, K. Kubota, E. Lunsford, J. V. Frangioni, S.P. Gygi, and B.M. Spiegelman. 2009. Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16–C/EBP- β transcriptional complex. *Nature*. 460:1154–1158. doi:10.1038/nature08262.
- Kajimura, S., P. Seale, and B.M. Spiegelman. 2010. Transcriptional Control of Brown Fat Development. *Cell Metab.* 11:257–262. doi:10.1016/J.CMET.2010.03.005.
- Kajimura, S., B.M. Spiegelman, and P. Seale. 2015. Brown and Beige Fat: Physiological Roles beyond Heat Generation. *Cell Metab.* 22:546–559. doi:10.1016/j.cmet.2015.09.007.
- Kasuga, M. 2006. Insulin resistance and pancreatic cell failure. *J. Clin. Invest.* 116:1756–1760. doi:10.1172/JCI29189.
- Kihara, A. 2012. Very long-chain fatty acids: elongation, physiology and related disorders. *J. Biochem.* 152:387–395. doi:10.1093/jb/mvs105.
- Klein, U., S. Casola, G. Cattoretti, Q. Shen, M. Lia, T. Mo, T. Ludwig, K. Rajewsky, and R. Dalla-Favera. 2006. Transcription factor IRF4 controls plasma cell differentiation and class-switch recombination. *Nat. Immunol.* 7:773–782. doi:10.1038/ni1357.
- Knudsen, J.G., M. Murholm, A.L. Carey, R.S. Biensø, A.L. Basse, T.L. Allen, J. Hidalgo, B.A. Kingwell, M.A. Febbraio, J.B. Hansen, and H. Pilegaard. 2014. Role of IL-6 in Exercise Training- and Cold-Induced UCP1 Expression in Subcutaneous White Adipose Tissue. *PLoS One*. 9:e84910. doi:10.1371/journal.pone.0084910.
- Kong, X., A. Banks, T. Liu, L. Kazak, R.R. Rao, P. Cohen, X. Wang, S. Yu, J.C. Lo, Y.-H. Tseng, A.M. Cypess, R. Xue, S. Kleiner, S. Kang, B.M. Spiegelman, and E.D. Rosen. 2014. IRF4 is a key thermogenic transcriptional partner of PGC-1 α . *Cell*. 158:69–83. doi:10.1016/j.cell.2014.04.049.
- Kurdiova, T., M. Balaz, M. Vician, D. Maderova, M. Vlcek, L. Valkovic, M. Srbecky, R. Imrich, O. Kyselovicova, V. Belan, I. Jelok, C. Wolfrum, I. Klimes, M. Krssak, E. Zemkova, D. Gasperikova, J. Ukropec, and B.

- Ukropcova. 2014. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J. Physiol.* 592:1091–1107. doi:10.1113/jphysiol.2013.264655@10.1002/(issn)1469-445x(cat)virtualissues(vi)virtualissue2016.
- Lafontan, M., and D. Langin. 2009. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog. Lipid Res.* 48:275–297. doi:10.1016/j.plipres.2009.05.001.
- Lass, A., R. Zimmermann, M. Oberer, and R. Zechner. 2011. Lipolysis – A highly regulated multi-enzyme complex mediates the catabolism of cellular fat stores. *Prog. Lipid Res.* 50:14–27. doi:10.1016/j.plipres.2010.10.004.
- Li, Y., T. Fromme, S. Schweizer, T. Schottl, and M. Klingenspor. 2014. Taking control over intracellular fatty acid levels is essential for the analysis of thermogenic function in cultured primary brown and brite/beige adipocytes. *EMBO Rep.* 15:1069–1076. doi:10.15252/embr.201438775.
- Linhart, H.G., K. Ishimura-Oka, F. DeMayo, T. Kibe, D. Repka, B. Poindexter, R.J. Bick, and G.J. Darlington. 2001. C/EBPalpha is required for differentiation of white, but not brown, adipose tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98:12532–7. doi:10.1073/pnas.211416898.
- Liu, X., S. Wang, Y. You, M. Meng, Z. Zheng, M. Dong, J. Lin, Q. Zhao, C. Zhang, X. Yuan, T. Hu, L. Liu, Y. Huang, L. Zhang, D. Wang, J. Zhan, H. Jong Lee, J.R. Speakman, and W. Jin. 2015. Brown Adipose Tissue Transplantation Reverses Obesity in Ob/Ob Mice. *Endocrinology.* 156:2461–2469. doi:10.1210/en.2014-1598.
- Liu, X., Z. Zheng, X. Zhu, M. Meng, L. Li, Y. Shen, Q. Chi, D. Wang, Z. Zhang, C. Li, Y. Li, Y. Xue, J.R. Speakman, and W. Jin. 2013. Brown adipose tissue transplantation improves whole-body energy metabolism. *Cell Res.* 23:851–854. doi:10.1038/cr.2013.64.
- Liu, Y.-L., and M.J. Stock. 1995. Acute effects of the β 3-adrenoceptor agonist, BRL 35135, on tissue glucose utilisation. *Br. J. Pharmacol.* 114:888–894. doi:10.1111/j.1476-5381.1995.tb13287.x.
- Lizarzaburu Robles, J.C., and J.C.L. Robles. 2014. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An. la Fac. Med.* 74:315. doi:10.15381/anales.v74i4.2705.
- Lodhi, I.J., and C.F. Semenkovich. 2014. Peroxisomes: A Nexus for Lipid Metabolism and Cellular Signaling. *Cell Metab.* 19:380–392.

doi:10.1016/j.cmet.2014.01.002.

Lodhi, I.J., X. Wei, and C.F. Semenkovich. 2011. Lipoexpediency: de novo lipogenesis as a metabolic signal transmitter. *Trends Endocrinol. Metab.* 22:1–8. doi:10.1016/j.tem.2010.09.002.

Lodhi, I.J., L. Yin, A.P.L. Jensen-Urstad, K. Funai, T. Coleman, J.H. Baird, M.K. El Ramahi, B. Razani, H. Song, F. Fu-Hsu, J. Turk, and C.F. Semenkovich. 2012. Inhibiting Adipose Tissue Lipogenesis Reprograms Thermogenesis and PPAR γ Activation to Decrease Diet-Induced Obesity. *Cell Metab.* 16:189–201. doi:10.1016/j.cmet.2012.06.013.

Lorenzo, M., A.M. Valverde, T. Teruel, and M. Benito. 1993. IGF-I is a mitogen involved in differentiation-related gene expression in fetal rat brown adipocytes. *J. Cell Biol.* 123:1567–75. doi:10.1083/JCB.123.6.1567.

Luo, L., and M. Liu. 2016. Adipose tissue in control of metabolism. *J. Endocrinol.* 231:R77–R99. doi:10.1530/JOE-16-0211.

Man, K., M. Miasari, W. Shi, A. Xin, D.C. Henstridge, S. Preston, M. Pellegrini, G.T. Belz, G.K. Smyth, M.A. Febbraio, S.L. Nutt, and A. Kallies. 2013. The transcription factor IRF4 is essential for TCR affinity-mediated metabolic programming and clonal expansion of T cells. *Nat. Immunol.* 14:1155–1165. doi:10.1038/ni.2710.

Martinez de Morentin, P.B., A.J. Whittle, J. Ferno, R. Nogueiras, C. Dieguez, A. Vidal-Puig, and M. Lopez. 2012. Nicotine Induces Negative Energy Balance Through Hypothalamic AMP-Activated Protein Kinase. *Diabetes.* 61:807–817. doi:10.2337/db11-1079.

Matthias, A., K.B.E. Ohlson, J.M. Fredriksson, A. Jacobsson, J. Nedergaard, and B. Cannon. 2000. Thermogenic Responses in Brown Fat Cells Are Fully UCP1-dependent. *J. Biol. Chem.* 275:25073–25081. doi:10.1074/jbc.M000547200.

McGarry, J.D., and D.W. Foster. 1980. Regulation of Hepatic Fatty Acid Oxidation and Ketone Body Production. *Annu. Rev. Biochem.* 49:395–420. doi:10.1146/annurev.bi.49.070180.002143.

Miyazaki, M., M.T. Flowers, H. Sampath, K. Chu, C. Otzelberger, X. Liu, and J.M. Ntambi. 2007. Hepatic Stearoyl-CoA Desaturase-1 Deficiency Protects Mice from Carbohydrate-Induced Adiposity and Hepatic Steatosis. *Cell Metab.* 6:484–496. doi:10.1016/j.cmet.2007.10.014.

Modica, S., and C. Wolfrum. 2013. Bone morphogenic proteins signaling in adipogenesis and energy homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta.* 1831:915–23. doi:10.1016/j.bbailip.2013.01.010.

- Mottillo, E.P., P. Balasubramanian, Y.-H. Lee, C. Weng, E.E. Kershaw, and J.G. Granneman. 2014. Coupling of lipolysis and de novo lipogenesis in brown, beige, and white adipose tissues during chronic β 3-adrenergic receptor activation. *J. Lipid Res.* 55:2276–2286. doi:10.1194/jlr.M050005.
- Mukherjee, J., A. Baranwal, and K.N. Schade. 2016. Classification of Therapeutic and Experimental Drugs for Brown Adipose Tissue Activation: Potential Treatment Strategies for Diabetes and Obesity. *Curr. Diabetes Rev.* 12:414–428. doi:10.2174/1573399812666160517115450.
- Murano, I., G. Barbatelli, A. Giordano, and S. Cinti. 2009. Noradrenergic parenchymal nerve fiber branching after cold acclimatisation correlates with brown adipocyte density in mouse adipose organ. *J. Anat.* 214:171–178. doi:10.1111/j.1469-7580.2008.01001.x.
- Murholm, M., M.S. Isidor, A.L. Basse, S. Winther, C. Sørensen, J. Skovgaard-Petersen, M.M. Nielsen, A.S. Hansen, B. Quistorff, and J.B. Hansen. 2013. Retinoic acid has different effects on UCP1 expression in mouse and human adipocytes. *BMC Cell Biol.* 14:41. doi:10.1186/1471-2121-14-41.
- Naiche, L.A., Z. Harrelson, R.G. Kelly, and V.E. Papaioannou. 2005. T-Box Genes in Vertebrate Development. *Annu. Rev. Genet.* 39:219–239. doi:10.1146/annurev.genet.39.073003.105925.
- Nedergaard, J., S. Alexson, and B. Cannon. 1980. Cold adaptation in the rat: increased brown fat peroxisomal beta-oxidation relative to maximal mitochondrial oxidative capacity. *Am. J. Physiol. Physiol.* 239:C208–C216. doi:10.1152/ajpcell.1980.239.5.C208.
- Nedergaard, J., and B. Cannon. 2014. The Browning of White Adipose Tissue: Some Burning Issues. *Cell Metab.* 20:396–407. doi:10.1016/j.cmet.2014.07.005.
- Nisoli, E., C. Tonello, L. Briscini, and M.O. Carruba. 1997. Inducible Nitric Oxide Synthase in Rat Brown Adipocytes: Implications for Blood Flow to Brown Adipose Tissue¹. *Endocrinology.* 138:676–682. doi:10.1210/endo.138.2.4956.
- Orava, J., P. Nuutila, M.E. Lidell, V. Oikonen, T. Noponen, T. Viljanen, M. Scheinin, M. Taittonen, T. Niemi, S. Enerbäck, and K.A. Virtanen. 2011. Different Metabolic Responses of Human Brown Adipose Tissue to Activation by Cold and Insulin. *Cell Metab.* 14:272–279. doi:10.1016/J.CMET.2011.06.012.
- Park, J.H., H.J. Kang, S.I. Kang, J.E. Lee, J. Hur, K. Ge, E. Mueller, H. Li,

- B.-C. Lee, and S.B. Lee. 2013. A multifunctional protein, EWS, is essential for early brown fat lineage determination. *Dev. Cell.* 26:393–404. doi:10.1016/j.devcel.2013.07.002.
- Petrovic, N., T.B. Walden, I.G. Shabalina, J.A. Timmons, B. Cannon, and J. Nedergaard. 2010. Chronic Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ) Activation of Epididymally Derived White Adipocyte Cultures Reveals a Population of Thermogenically Competent, UCP1-containing Adipocytes Molecularly Distinct from Classic Brown Adipocytes. *J. Biol. Chem.* 285:7153–7164. doi:10.1074/jbc.M109.053942.
- Potthoff, M.J., S.A. Kliewer, and D.J. Mangelsdorf. 2012. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes Dev.* 26:312–324. doi:10.1101/gad.184788.111.
- Price, N., F. van der Leij, V. Jackson, C. Corstorphine, R. Thomson, A. Sorensen, and V. Zammit. 2002. A novel brain-expressed protein related to carnitine palmitoyltransferase I. *Genomics.* 80:433–42.
- Puigserver, P., Z. Wu, C.W. Park, R. Graves, M. Wright, and B.M. Spiegelman. 1998. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell.* 92:829–39.
- Qian, S.-W., Y. Tang, X. Li, Y. Liu, Y.-Y. Zhang, H.-Y. Huang, R.-D. Xue, H.-Y. Yu, L. Guo, H.-D. Gao, Y. Liu, X. Sun, Y.-M. Li, W.-P. Jia, and Q.-Q. Tang. 2013. BMP4-mediated brown fat-like changes in white adipose tissue alter glucose and energy homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110:E798–E807. doi:10.1073/pnas.1215236110.
- Qiang, L., L. Wang, N. Kon, W. Zhao, S. Lee, Y. Zhang, M. Rosenbaum, Y. Zhao, W. Gu, S.R. Farmer, and D. Accili. 2012. Brown Remodeling of White Adipose Tissue by SirT1-Dependent Deacetylation of Ppar γ . *Cell.* 150:620–632. doi:10.1016/j.cell.2012.06.027.
- Rabelo, R., A. Schifman, A. Rubio, X. Sheng, and J.E. Silva. 1995. Delineation of thyroid hormone-responsive sequences within a critical enhancer in the rat uncoupling protein gene. *Endocrinology.* 136:1003–1013. doi:10.1210/endo.136.3.7867554.
- Rachid, T.L., A. Penna-de-Carvalho, I. Bringhenti, M.B. Aguilá, C.A. Mandarim-de-Lacerda, and V. Souza-Mello. 2015. Fenofibrate (PPAR α agonist) induces beige cell formation in subcutaneous white adipose tissue from diet-induced male obese mice. *Mol. Cell. Endocrinol.* 402:86–94. doi:10.1016/j.mce.2014.12.027.
- Rahman, S.M., A. Dobrzyn, S.-H. Lee, P. Dobrzyn, M. Miyazaki, and J.M. Ntambi. 2005. Stearoyl-CoA desaturase 1 deficiency increases insulin signaling and glycogen accumulation in brown adipose tissue. *Am. J.*

- Physiol. Metab.* 288:E381–E387. doi:10.1152/ajpendo.00314.2004.
- Rajakumari, S., J. Wu, J. Ishibashi, H.-W. Lim, A.-H. Giang, K.-J. Won, R.R. Reed, and P. Seale. 2013. EBF2 determines and maintains brown adipocyte identity. *Cell Metab.* 17:562–74. doi:10.1016/j.cmet.2013.01.015.
- Ramsay, R.R., R.D. Gandour, and F.R. van der Leij. 2001. Molecular enzymology of carnitine transfer and transport. *Biochim. Biophys. Acta.* 1546:21–43.
- Roberts, L.D., T. Ashmore, A.O. Kotwica, S.A. Murfitt, B.O. Fernandez, M. Feelisch, A.J. Murray, and J.L. Griffin. 2015. Inorganic nitrate promotes the browning of white adipose tissue through the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. *Diabetes.* 64:471–484. doi:10.2337/db14-0496.
- Roberts, L.D., P. Boström, J.F. O’Sullivan, R.T. Schinzel, G.D. Lewis, A. Dejam, Y.-K. Lee, M.J. Palma, S. Calhoun, A. Georgiadi, M.-H. Chen, V.S. Ramachandran, M.G. Larson, C. Bouchard, T. Rankinen, A.L. Souza, C.B. Clish, T.J. Wang, J.L. Estall, A.A. Soukas, C.A. Cowan, B.M. Spiegelman, and R.E. Gerszten. 2014. β -Aminoisobutyric Acid Induces Browning of White Fat and Hepatic β -Oxidation and Is Inversely Correlated with Cardiometabolic Risk Factors. *Cell Metab.* 19:96–108. doi:10.1016/J.CMET.2013.12.003.
- Rosell, M., E. Hondares, S. Iwamoto, F.J. Gonzalez, M. Wabitsch, B. Staels, Y. Olmos, M. Monsalve, M. Giralt, R. Iglesias, and F. Villarroya. 2012. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors- α and - γ , and cAMP-Mediated Pathways, Control Retinol-Binding Protein-4 Gene Expression in Brown Adipose Tissue. *Endocrinology.* 153:1162–1173. doi:10.1210/en.2011-1367.
- Rosen, E.D., and B.M. Spiegelman. 2006. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 444:847–853. doi:10.1038/nature05483.
- Rosen, E.D., and B.M. Spiegelman. 2014. What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell.* 156:20–44. doi:10.1016/j.cell.2013.12.012.
- Sakurada, T., and A. Noma. 1981. Subcellular localization and some properties of monoacylglycerol lipase in rat adipocytes. *J. Biochem.* 90:1413–9.
- Sarjeant, K., and J.M. Stephens. 2012. Adipogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4:a008417–a008417. doi:10.1101/cshperspect.a008417.
- Scheen, A.J. 2003. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin. Belg.*

58:335–341. doi:10.1179/acb.2003.58.6.001.

Schneider, M.R., and E. Wolf. 2009. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. *J. Cell. Physiol.* 218:460–466. doi:10.1002/jcp.21635.

Schulz, T.J., T.L. Huang, T.T. Tran, H. Zhang, K.L. Townsend, J.L. Shadrach, M. Cerletti, L.E. McDougall, N. Giorgadze, T. Tchkonja, D. Schrier, D. Falb, J.L. Kirkland, A.J. Wagers, and Y.-H. Tseng. 2011. Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108:143–148. doi:10.1073/pnas.1010929108.

Schulz, T.J., and Y.-H. Tseng. 2013. Brown adipose tissue: development, metabolism and beyond. *Biochem. J.* 453:167–78. doi:10.1042/BJ20130457.

Seale, P. 2015. Transcriptional Regulatory Circuits Controlling Brown Fat Development and Activation. *Diabetes.* 64:2369–2375. doi:10.2337/db15-0203.

Seale, P., B. Bjork, W. Yang, S. Kajimura, S. Chin, S. Kuang, A. Scimè, S. Devarakonda, H.M. Conroe, H. Erdjument-Bromage, P. Tempst, M.A. Rudnicki, D.R. Beier, and B.M. Spiegelman. 2008. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature.* 454:961–967. doi:10.1038/nature07182.

Seale, P., H.M. Conroe, J. Estall, S. Kajimura, A. Frontini, J. Ishibashi, P. Cohen, S. Cinti, and B.M. Spiegelman. 2011. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J. Clin. Invest.* 121:96–105. doi:10.1172/JCI44271.

Sears, I.B., M.A. MacGinnitie, L.G. Kovacs, and R.A. Graves. 1996. Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Mol. Cell. Biol.* 16:3410–9.

Seifert, A., D.F. Werheid, S.M. Knapp, and E. Tobiasch. 2015. Role of *Hox* genes in stem cell differentiation. *World J. Stem Cells.* 7:583. doi:10.4252/wjsc.v7.i3.583.

Shan, T., X. Liang, P. Bi, P. Zhang, W. Liu, and S. Kuang. 2013. Distinct populations of adipogenic and myogenic Myf5-lineage progenitors in white adipose tissues. *J. Lipid Res.* 54:2214–24. doi:10.1194/jlr.M038711.

Shimizu, I., T. Aprahamian, R. Kikuchi, A. Shimizu, K.N. Papanicolaou, S. MacLauchlan, S. Maruyama, and K. Walsh. 2014. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J. Clin. Invest.* 124:2099–

2112. doi:10.1172/JCI71643.

- Shimizu, Y., H. Nikami, and M. Saito. 1991. Sympathetic activation of glucose utilization in brown adipose tissue in rats. *J. Biochem.* 110:688–92.
- Siiteri, P.K. 1987. Adipose tissue as a source of hormones. *Am. J. Clin. Nutr.* 45:277–282. doi:10.1093/ajcn/45.1.277.
- Singh, I., A.E. Moser, S. Goldfischer, and H.W. Moser. 1984. Lignoceric acid is oxidized in the peroxisome: implications for the Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome and adrenoleukodystrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 81:4203–7.
- Singh, S., Y.S. Rajput, A.K. Barui, R. Sharma, and T.K. Datta. 2016. Fat accumulation in differentiated brown adipocytes is linked with expression of Hox genes. *Gene Expr. Patterns.* 20:99–105. doi:10.1016/j.gep.2016.01.002.
- Stanford, K.I., R.J.W. Middelbeek, K.L. Townsend, D. An, E.B. Nygaard, K.M. Hitchcox, K.R. Markan, K. Nakano, M.F. Hirshman, Y.-H. Tseng, and L.J. Goodyear. 2013. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J. Clin. Invest.* 123:215–23. doi:10.1172/JCI62308.
- Sun, K., C.M. Kusminski, K. Luby-Phelps, S.B. Spurgin, Y.A. An, Q.A. Wang, W.L. Holland, and P.E. Scherer. 2014. Brown adipose tissue derived VEGF-A modulates cold tolerance and energy expenditure. *Mol. Metab.* 3:474–483. doi:10.1016/J.MOLMET.2014.03.010.
- Takasu, T., M. Ukai, S. Sato, T. Matsui, I. Nagase, T. Maruyama, M. Sasamata, K. Miyata, H. Uchida, and O. Yamaguchi. 2007. Effect of (R)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-4'-Acetanilide (YM178), a Novel Selective beta3-Adrenoceptor Agonist, on Bladder Function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 321:642–647. doi:10.1124/jpet.106.115840.
- Taylor, H.S. 2000. The role of HOX genes in the development and function of the female reproductive tract. *Semin. Reprod. Med.* 18:81–9.
- Tchkonia, T., M. Lenburg, T. Thomou, N. Giorgadze, G. Frampton, T. Pirtskhalava, A. Cartwright, M. Cartwright, J. Flanagan, I. Karagiannides, N. Gerry, R.A. Forse, Y. Tchoukalova, M.D. Jensen, C. Pothoulakis, and J.L. Kirkland. 2007. Identification of depot-specific human fat cell progenitors through distinct expression profiles and developmental gene patterns. *Am. J. Physiol. Metab.* 292:E298–E307. doi:10.1152/ajpendo.00202.2006.
- Townsend, K.L., D. An, M.D. Lynes, T.L. Huang, H. Zhang, L.J. Goodyear, and Y.-H. Tseng. 2013. Increased Mitochondrial Activity in BMP7-

- Treated Brown Adipocytes, Due to Increased CPT1- and CD36-Mediated Fatty Acid Uptake. *Antioxid. Redox Signal.* 19:243–257. doi:10.1089/ars.2012.4536.
- Townsend, K.L., and Y.-H. Tseng. 2014. Brown fat fuel utilization and thermogenesis. *Trends Endocrinol. Metab.* 25:168–177. doi:10.1016/j.tem.2013.12.004.
- Tseng, Y.-H., E. Kokkotou, T.J. Schulz, T.L. Huang, J.N. Winnay, C.M. Taniguchi, T.T. Tran, R. Suzuki, D.O. Espinoza, Y. Yamamoto, M.J. Ahrens, A.T. Dudley, A.W. Norris, R.N. Kulkarni, and C.R. Kahn. 2008. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature.* 454:1000–4. doi:10.1038/nature07221.
- Tvrđik, P., A. Asadi, L.P. Kozak, J. Nedergaard, B. Cannon, and A. Jacobsson. 1997. Cig30, a mouse member of a novel membrane protein gene family, is involved in the recruitment of brown adipose tissue. *J. Biol. Chem.* 272:31738–46.
- Uldry, M., W. Yang, J. St-Pierre, J. Lin, P. Seale, and B.M. Spiegelman. 2006. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metab.* 3:333–341. doi:10.1016/J.CMET.2006.04.002.
- Uyeno, L.A., J.A. Newman-Keagle, I. Cheung, T.K. Hunt, D.M. Young, and N. Boudreau. 2001. Hox D3 Expression in Normal and Impaired Wound Healing. *J. Surg. Res.* 100:46–56. doi:10.1006/jsre.2001.6174.
- Virtanen, K.A., M.E. Lidell, J. Orava, M. Heglind, R. Westergren, T. Niemi, M. Taittonen, J. Laine, N.-J. Savisto, S. Enerbäck, and P. Nuutila. 2009. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *N. Engl. J. Med.* 360:1518–1525. doi:10.1056/NEJMoa0808949.
- Virtue, S., H. Feldmann, M. Christian, C.Y. Tan, M. Masoodi, M. Dale, C. Lelliott, K. Burling, M. Campbell, N. Eguchi, P. Voshol, J.K. Sethi, M. Parker, Y. Urade, J.L. Griffin, B. Cannon, and A. Vidal-Puig. 2012. A new role for lipocalin prostaglandin d synthase in the regulation of brown adipose tissue substrate utilization. *Diabetes.* 61:3139–47. doi:10.2337/db12-0015.
- Virtue, S., and A. Vidal-Puig. 2010. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome — An allostatic perspective. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids.* 1801:338–349. doi:10.1016/j.bbalip.2009.12.006.
- Waldén, T.B., I.R. Hansen, J.A. Timmons, B. Cannon, and J. Nedergaard. 2012. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown,

- "brite," and white adipose tissues. *Am. J. Physiol. Metab.* 302:E19–E31. doi:10.1152/ajpendo.00249.2011.
- Wang, G.-X., X.-Y. Zhao, Z.-X. Meng, M. Kern, A. Dietrich, Z. Chen, Z. Cozacov, D. Zhou, A.L. Okunade, X. Su, S. Li, M. Blüher, and J.D. Lin. 2014a. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat. Med.* 20:1436–1443. doi:10.1038/nm.3713.
- Wang, W., M. Kissig, S. Rajakumari, L. Huang, H.-W. Lim, K.-J. Won, and P. Seale. 2014b. Ebf2 is a selective marker of brown and beige adipogenic precursor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111:14466–71. doi:10.1073/pnas.1412685111.
- Wellman, P.J., M.M. Marmon, S. Reich, and J. Ruddle. 1986. Effects of nicotine on body weight, food intake and brown adipose tissue thermogenesis. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24:1605–9.
- Whittle, A.J., S. Carobbio, L. Martins, M. Slawik, E. Hondares, M.J. Vázquez, D. Morgan, R.I. Csikasz, R. Gallego, S. Rodriguez-Cuenca, M. Dale, S. Virtue, F. Villarroya, B. Cannon, K. Rahmouni, M. López, and A. Vidal-Puig. 2012. BMP8B Increases Brown Adipose Tissue Thermogenesis through Both Central and Peripheral Actions. *Cell.* 149:871–885. doi:10.1016/j.cell.2012.02.066.
- WHO. Global Health Observatory (GHO) data [citado 2016, revisado Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es>.
- Wu, J., P. Boström, L.M. Sparks, L. Ye, J.H. Choi, A.-H. Giang, M. Khandekar, K.A. Virtanen, P. Nuutila, G. Schaart, K. Huang, H. Tu, W.D. van Marken Lichtenbelt, J. Hoeks, S. Enerbäck, P. Schrauwen, and B.M. Spiegelman. 2012. Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell.* 150:366–376. doi:10.1016/j.cell.2012.05.016.
- Yamashita, H., Y. Sato, T. Kizaki, S. Oh-ishi, J. Nagasawa, and H. Ohno. 1994. Basic fibroblast growth factor (bFGF) contributes to the enlargement of brown adipose tissue during cold acclimation. *Pflgers Arch. Eur. J. Physiol.* 428:352–356. doi:10.1007/BF00724518.
- Yamazaki, N., Y. Shinohara, A. Shima, and H. Terada. 1995. High expression of a novel carnitine palmitoyltransferase I like protein in rat brown adipose tissue and heart: isolation and characterization of its cDNA clone. *FEBS Lett.* 363:41–45. doi:10.1016/0014-5793(95)00277-G.
- Yao, X., S. Shan, Y. Zhang, and H. Ying. 2011. Recent progress in the study of brown adipose tissue. *Cell Biosci.* 1:35. doi:10.1186/2045-

3701-1-35.

- Yoshioka, K., T. Yoshida, K. Kamanaru, N. Hiraoka, and M. Kondo. 1990. Caffeine activates brown adipose tissue thermogenesis and metabolic rate in mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 36:173–8.
- YU, X.X., D.A. LEWIN, W. FORREST, and S.H. ADAMS. 2002. Cold elicits the simultaneous induction of fatty acid synthesis and β -oxidation in murine brown adipose tissue: prediction from differential gene expression and confirmation in vivo. *FASEB J.* 16:155–168. doi:10.1096/fj.01-0568com.
- Zadavec, D., A. Brolinson, R.M. Fisher, C. Carneheim, R.I. Csikasz, J. Bertrand-Michel, J. Borén, H. Guillou, M. Rudling, and A. Jacobsson. 2010. Ablation of the very-long-chain fatty acid elongase ELOVL3 in mice leads to constrained lipid storage and resistance to diet-induced obesity. *FASEB J.* 24:4366–4377. doi:10.1096/fj.09-152298.
- Zafir, B. 2013. Brown Adipose Tissue: Research Milestones of a Potential Player in Human Energy Balance and Obesity. *Horm. Metab. Res.* 45:774–785. doi:10.1055/s-0033-1348264.
- Zamani, N., and C.W. Brown. 2011. Emerging Roles for the Transforming Growth Factor- β Superfamily in Regulating Adiposity and Energy Expenditure. *Endocr. Rev.* 32:387–403. doi:10.1210/er.2010-0018.
- Zechner, R., P.C. Kienesberger, G. Haemmerle, R. Zimmermann, and A. Lass. 2009. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J. Lipid Res.* 50:3–21. doi:10.1194/jlr.R800031-JLR200.
- Zhang, Y., R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, and J.M. Friedman. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 372:425–432. doi:10.1038/372425a0.
- Zhao, X.-Y., S. Li, G.-X. Wang, Q. Yu, and J.D. Lin. 2014. A long noncoding RNA transcriptional regulatory circuit drives thermogenic adipocyte differentiation. *Mol. Cell.* 55:372–82. doi:10.1016/j.molcel.2014.06.004.