



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Nuevos enfoques en el desarrollo de
patologías metabólicas y obesidad.
Papel de los microARN exosomales.**

**New approaches in the development of
metabolic pathologies and obesity. Role
of exosomal microRNAs.**

Autora: Odanexi Rodríguez Candebat

Directora: Carolina Alonso González

Santander, Junio 2022

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, quiero dar las gracias a mi tutora Dra. Carolina Alonso González, quien, con sus conocimientos, su paciencia y su apoyo, me ayudó a completar cada una de las etapas de este trabajo y obtener resultados que superaban mis expectativas. Estoy segura de que todo lo que me has enseñado me servirá para el resto de mi vida profesional.

En segundo lugar, agradecer a la persona que más me ha apoyado en estos 6 años de carrera y sin cuya ayuda jamás hubiera conseguido llegar hasta aquí. Gracias por cada palabra de aliento, gracias por calmar mis inseguridades, gracias por confiar en mí cuando mis debilidades me hacían dudar, gracias por los momentos de felicidad que me has dado y gracias, Manuel por ser el compañero de vida ideal.

A mi madre, a mi abuela y a mis tíos por la educación que me han dado, por hacer tanto con tan poco, por ponerme siempre como prioridad, por conseguir hacer de mi vida un oasis en medio de tanto caos.

A mis amigas de la carrera, gracias por hacerme la vida más fácil y por ser mi familia en España.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	1
RESUMEN/ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
1. LA OBESIDAD	6
1.1. DEFINICIÓN Y VALORACIÓN CLÍNICA	6
1.2. INCIDENCIA DE LA OBESIDAD	7
1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD	9
1.4. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA OBESIDAD	11
2. EL TEJIDO ADIPOSO	13
2.1. CARACTERÍSTICAS DEL TEJIDO ADIPOSO	13
2.2. ADIPOGÉNESIS DEL TEJIDO ADIPOSO BLANCO	15
2.3. FUNCIÓN ENDOCRINA DEL TEJIDO ADIPOSO	16
2.4. DISFUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO EN LA OBESIDAD	18
3. PAPEL REGULADOR DE LOS MICROARN EN EL TEJIDO ADIPOSO	24
3.1. SÍNTESIS DE LOS MICROARNs Y MECANISMO DE ACCIÓN	24
3.2. PAPEL DE LOS miARN COMO REGULADORES DE LA ADIPOGÉNESIS	26
3.3. PRINCIPALES miARN PRO-ADIPOGÉNICOS	27
3.4. PRINCIPALES miARN ANTI-ADIPOGÉNICOS	27
3.5. MICROARN EN OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO	28
4. EXOSOMAS Y TEJIDO ADIPOSO	30
4.1. EXOSOMAS: DEFINICIÓN Y TIPOS	30
4.2. EXOSOMAS DERIVADOS DEL TEJIDO ADIPOSO: UNA NUEVA ADIPOCINA	31
4.3. MICROARNs EXTRACELULARES COMO BIOMARCADORES DE ENFERMEDAD	35
5. PERSPECTIVA TERAPÉUTICA	37
5.1. TERAPIA CON EXOSOMAS	37
5.2. MICROARN COMO MARCADORES DE OBESIDAD	39
5.3. APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS MICROARN	41
6. CONCLUSIONES	43
7. BIBLIOGRAFÍA	44

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad con marcada prevalencia en la actualidad y que se asocia con un mayor riesgo de desarrollar patologías de origen endocrino o cardiovascular por lo que supone un importante problema de salud pública. En su etiopatogenia se incluye el hecho de que el tejido adiposo en personas obesas se caracteriza por una masiva infiltración de macrófagos lo cual genera un estado inflamatorio con una secreción aberrante de citoquinas que influyen en el desarrollo de complicaciones.

Recientemente se ha demostrado también que este tejido adiposo disfuncional es capaz de modificar la expresión de genes en diferentes tejidos mediante la liberación de vesículas exosomales que incluyen microARNs con un papel regulador sobre el metabolismo o la adipogénesis. Este hecho ha abierto una línea de investigación fundamentada en la posibilidad de utilizarlos como líneas terapéuticas en pacientes con obesidad mediante la terapia con exosomas. En el caso de la obesidad, aunque se sabe que existen varios microARN con implicación terapéutica, hoy en día solo dos han llegado a fase I de ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: los anti-miR-103 y anti-miR-107.

Palabras clave: obesidad, síndrome metabólico, miARN, exosomas, tejido adiposo.

ABSTRACT

Obesity is a disease with a high prevalence worldwide and it has been considered a public health problem because of its relation with other endocrine or cardiovascular pathologies. In obese patients the adipose tissue is characterized by macrophage infiltration thus increasing cytokine secretion and turning on to an inflammatory state related with the etiology of endocrine pathologies.

Recently it has been demonstrated the ability of this adipose tissue to modify gene expression on different tissues through liberation of exosomes vesicles containing several microRNAs implicated in adipogenesis or metabolic pathways regulation thus opening the possibility of using them as therapeutic lines. Although there are several data in the literature regarding miRNAs implicated in etiology of obesity and endocrine disorders, only two (anti-miR-103 and anti-miR-107) have reached phase I clinical trial as therapeutic targets for obese patients diagnosed with diabetes mellitus.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, miRNA, exosomes, adipose tissue.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una de las patologías con mayor incidencia en las últimas décadas, que afecta a gran parte de la población mundial y que se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades de origen cardiovascular, reduciendo por tanto la calidad y la esperanza de vida de las personas obesas. Es por ello que la investigación sobre los mecanismos que desencadenan la obesidad y sus patologías asociadas ha suscitado un gran interés en los últimos años. Una de las principales líneas de investigación se ha centrado en el acúmulo de tejido adiposo que ocurre en pacientes obesos y la disfunción que se genera como consecuencia del aumento de tamaño de dicho tejido. En este sentido, ha sido clave la demostración de la función endocrina del tejido adiposo que actúa no solo como órgano de reserva, sino que también libera numerosas hormonas y factores moduladores que intervienen en la regulación del balance energético y del metabolismo. Así, en personas obesas se ha demostrado que la función del tejido adiposo se encuentra alterada presentando un estado de inflamación crónica que predispone al desarrollo de patologías como síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2.

Por otro lado, recientemente se ha demostrado la capacidad de los adipocitos de liberar al torrente circulatorio vesículas conocidas como exosomas, en los que están incluidas pequeñas moléculas con capacidad de regular procesos implicados en el metabolismo, la proliferación o la adipogénesis entre otros. Dentro del contenido de estas vesículas se incluye a los microARN (miARN) exosomales, que son pequeños ARN no codificantes, pero con capacidad de inducir la expresión o el silenciamiento de genes implicados en la adipogénesis, en la lipólisis o en la sensibilidad de los tejidos a la insulina entre otros.

Por todo ello, este trabajo se ha estructurado en cinco grandes apartados. En primer lugar, introduciremos aspectos clave de la obesidad tales como su incidencia, los factores etiopatogénicos y sus posibles complicaciones asociadas. En segundo lugar, haremos una breve descripción del tejido adiposo como principal órgano de reserva de triglicéridos, así como su función como órgano endocrino. El tercer apartado se centrará en describir los principales mecanismos de inflamación del tejido adiposo que ocurren en los pacientes obesos, siendo esta una de las principales causas del mayor riesgo de desarrollar patologías como síndrome metabólico o diabetes en pacientes obesos. Posteriormente abordaremos la biogénesis de los microARNs, su mecanismo de actuación y nos centraremos en aquellos que tienen relación con la adipogénesis y que potencialmente pueden intervenir en el desarrollo de patologías como la obesidad y el síndrome metabólico. Finalmente, trataremos de relacionar el papel de los microARNs contenidos en los exosomas procedentes del tejido adiposo que están presentes en la sangre y su papel en la disfunción de los principales órganos implicados en la regulación de la glucemia y la secreción de insulina que presentan los pacientes con sobrepeso y/o obesidad.

Con el estudio y el descubrimiento de las múltiples funciones de los miARNs y su papel regulador sobre los procesos de adipogénesis se ha abierto una línea de investigación fundamentada en la posibilidad de utilizarlos como líneas terapéuticas en pacientes con obesidad mediante la terapia con exosomas.

En el caso de la obesidad, aunque se sabe que existen varios microARN con implicación terapéutica, hoy en día solo dos han llegado a fase I de ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: los anti-miR-103 y anti-miR-107.

Con la realización de este trabajo se persigue realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre la obesidad y las principales complicaciones que derivan de esta, la gran parte de ellas relacionadas con la inflamación crónica del tejido adiposo presente en personas obesas. Además, el tejido adiposo está considerado actualmente como un importante órgano endocrino con capacidad de secretar vesículas exosomales que contienen moléculas como los microARN y pequeños péptidos con capacidad de interferir en la regulación del metabolismo y la función hormonal. Por ello se pretende revisar también el papel de estos miARNs exosomales sobre la etiopatogenia de patologías metabólicas asociadas a la obesidad, centrándonos en la posibilidad de emplearlos como dianas terapéuticas y biomarcadores.

1. LA OBESIDAD

Desde el principio de la humanidad, el hombre se ha enfrentado a múltiples dificultades para conseguir alimentarse. Con aportes nutricionales irregulares e infrecuentes, los cuerpos de nuestros ancestros estaban diseñados para almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos y liberarlo en forma de ácidos grasos y glicerol cuando fuera necesario, siendo el sistema fisiológico que utilizaban para enfrentarse a los largos periodos de escasez y hambruna. La evolución toma tiempo, y actualmente conservamos ese mecanismo ancestral pese a haber cambiado el entorno (1). Con el paso de los siglos y el cambio de recolectores-cazadores a agricultores-ganaderos, en un corto periodo de tiempo hemos conseguido unos aportes de alimentos permanentes, en ocasiones excesivos, sumado a un cambio reciente en el estilo de vida de la sociedad, donde prima el sedentarismo, dando como resultado el rápido ascenso en la prevalencia de obesidad y sus complicaciones (2).

1.1. DEFINICIÓN Y VALORACIÓN CLÍNICA

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial que se define como el aumento excesivo de peso debido a un incremento de tejido adiposo bien por un aumento de la ingesta y/o una disminución del gasto energético. El método más ampliamente utilizado para valorar la obesidad es el índice de masa corporal (IMC), que es el resultado de calcular el peso (en Kg) dividido por la talla (m^2). A pesar de que este método no realiza una valoración directa de la adiposidad visceral o subcutánea se considera el método de elección porque es sencillo y rápido de realizar (1) y además no varía en función del sexo ni la edad entre los adultos (3). Como se aprecia en la tabla 1 se denomina peso saludable al equivalente entre los márgenes de IMC comprendidos entre 18,5 y 24,9 kg/m², entre 25 y 29,9 se suele usar el término de sobrepeso, donde según numerosos estudios epidemiológicos han visto que se produce un aumento de la morbilidad de cualquier causa, ya sea oncológica, metabólica, cardiovascular, etc. A partir de un valor de 30 se considera obesidad que a su vez se puede clasificar como clase I (IMC ≥ 30 y < 35), clase II (IMC ≥ 35 y < 40) y clase III (IMC ≥ 40) (4).

TABLA 1: CLASIFICACION SOBREPESO Y OBESIDAD	
IMC (Kg/m ²)	CATEGORÍA
18,5-24,9	NORMOPESO
25-29,9	SOBREPESO
30-34,9	OBESIDAD (grado I)
35-39,9	OBESIDAD (grado II)
≥ 40	OBESIDAD MÓRBIDA (grado III)

Tabla 1. Clasificación de la obesidad en función del índice de masa corporal (IMC). Versión modificada tomada de la OMS, donde se relaciona el IMC con los grados de obesidad.

Pese a la gran utilidad que ha demostrado el valor del IMC en el control del peso corporal, no es un método perfecto y no logra reflejar una serie de factores importantes que influyen en el peso corporal, como por ejemplo la diferencia entre razas, la masa muscular (alta en atletas y baja en ancianos), o la distribución de la grasa (4). Es por ello que existen otros métodos más complejos, pero más exactos para valorar la obesidad como las técnicas de bioimpedancia, la densitometría, la TC computarizada o incluso análisis de imagen por resonancia magnética para valorar el porcentaje de grasa visceral, que está considerada como la más aterogénica y la que mayor riesgo implica para los pacientes obesos. En relación con la grasa abdominal existe una medida muy sencilla pero útil para predecir un riesgo cardiovascular y es la medida de la circunferencia abdominal, considerándose como factor de riesgo un valor superior a 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres(3).

1.2. INCIDENCIA DE LA OBESIDAD

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el número de personas con sobrepeso y/o obesidad en el mundo casi se ha triplicado desde 1975 y actualmente se calcula que el 13% de la población mundial adulta es obesa (el 11% de los hombres y el 15% de las mujeres) (**figura 1**). En cifras, en el año 2016 se publicó que unos 1900 millones de adultos mayores de 18 años tenían sobrepeso, de los cuales más de 650 millones eran obesos. Además, resulta interesante considerar también lo que ocurre en la población infantil, donde se estimó que 38,2 millones de niños menores de 5 años presentaban sobrepeso u obesidad (5). También en niños y adolescentes entre 5 y 19 años se ha observado un marcado aumento desde un 4% en la década de los 80 a más del 18%. No parecen existir diferencias relacionadas con el sexo (5) (**figura 2**). Por otro lado, si bien la obesidad se ha considerado un problema principalmente de los países desarrollados, actualmente se ha visto también una tendencia al alza en los países de ingresos bajos y medios, especialmente en entornos urbanos. Así por ejemplo en África se ha observado un aumento muy significativo (24%) en el número de niños menores de 5 años que sufren sobrepeso en cualquier grado (5).

En relación a España, en un estudio de la OMS publicado en 2019 y basado en incidencia de sobrepeso y obesidad entre países, se ha visto que nuestro país ocupa el puesto 18 de 52 analizados, con una prevalencia del 61,6% en mayores de 15 años. Si se considera únicamente los países de la Unión Europea, España pasa a ocupar la posición 9. Asimismo, en la población infantil ocupa la posición 12, con una prevalencia del 34,1%, alcanzando el puesto 4 si de nuevo se comparan solo los países miembros de la unión europea (6).

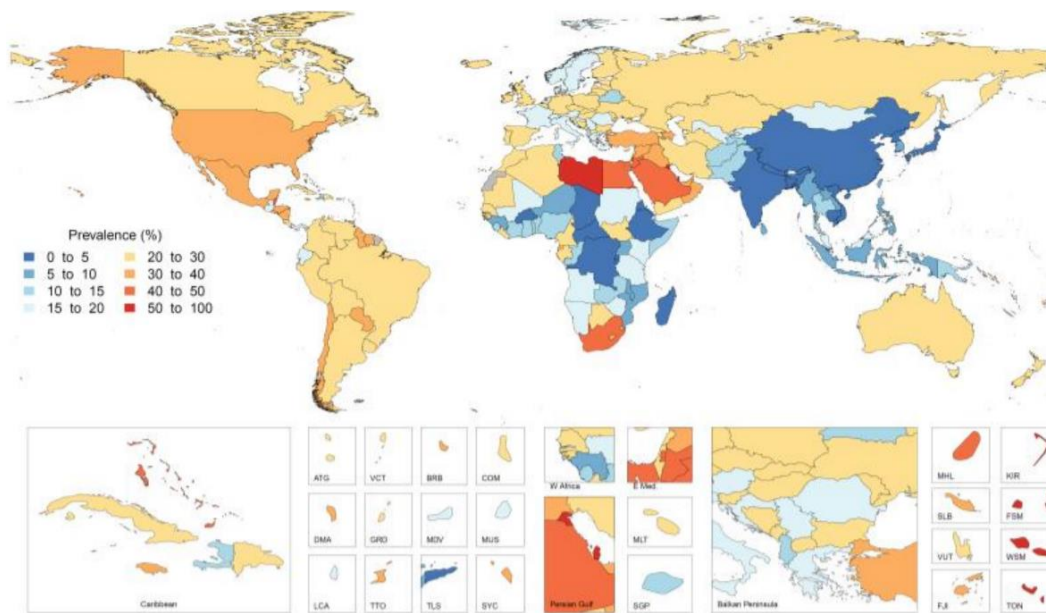


Figura 1. Prevalencia de obesidad a nivel mundial. Se muestran los porcentajes de obesidad a nivel mundial en personas mayores de 20 años, predominando en países desarrollados, pero siendo también muy elevado en países en vías de desarrollo como es el caso de países africanos (7).

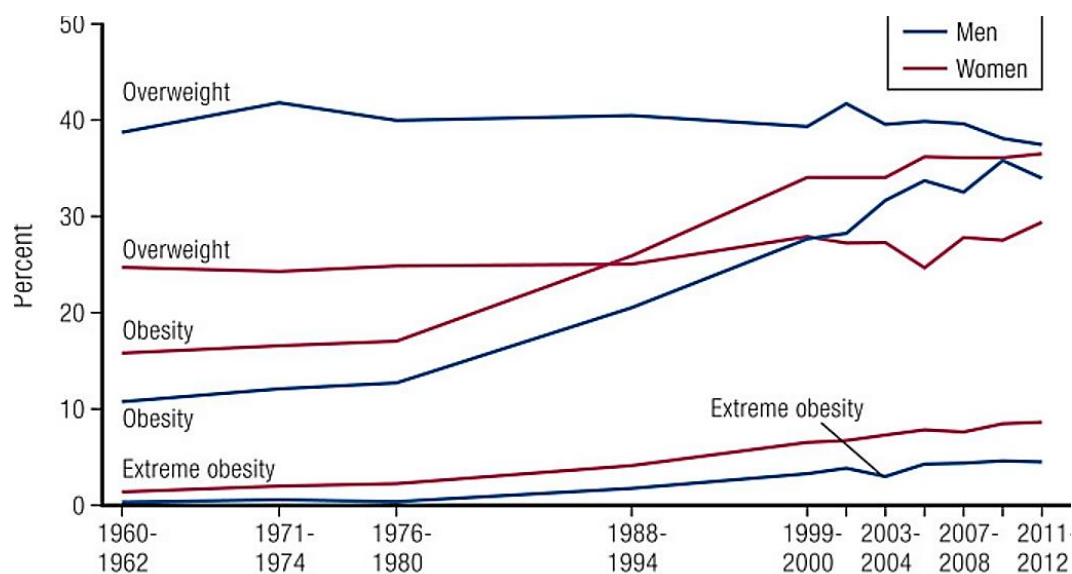


Figura 2. Porcentaje de obesidad y sobrepeso en Estados Unidos en el periodo 1960-2012. Se advierte una clara tendencia ascendente tanto de obesidad como de sobrepeso en mujeres (rojo) y en hombres (azul) (8).

1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad multifactorial crónica que se produce principalmente por una alteración en el balance energético que lleva implícito un mayor acúmulo de tejido adiposo. Obviamente dicha alteración puede ser debida a una disminución del gasto energético, a una mayor ingesta o a una combinación de ambas. De ahí que la regulación de la ingesta y el gasto calórico sean las mejores herramientas para lograr un equilibrio energético (9). Lo primero que tenemos que analizar es la hipótesis recientemente planteada de la existencia de un sistema de homeostasis energética, donde se ha visto que un individuo sano que a lo largo de su vida realice pequeñas variaciones en el gasto diario, disminuyendo cada día el consumo, tenga como resultado un balance positivo de peso. Ese aumento de la masa corporal produce un aumento en el gasto de energía, haciendo que se ajusten los valores de ingesta y de gasto, reduciendo los errores de equilibrio, impidiendo que se produzcan aumentos de peso excesivos. Asimismo, individuos con normopeso sometidos a una mayor ingesta calórica presentan una disminución del apetito y un aumento del gasto energético y en pacientes obesos sometidos a dietas restrictivas, se produce una disminución del gasto calórico, consiguiendo con esto mantener constante el peso corporal. Con esta hipótesis se plantea la posibilidad de que los pacientes obesos sean el resultado de acumular pequeños desequilibrios en la ingesta y el gasto de energía, y un fallo en este sistema fisiológico de homeostasis que lo que intenta es mantener estable el peso (10).

No obstante, hay muchos otros factores que participan en la etiopatogenia de la obesidad incluyendo factores moleculares, genéticos, de desarrollo, ambientales y conductuales (10).

1.3.1. Factores genéticos

La genética está claramente relacionada con la obesidad, observándose por ejemplo determinados síndromes genéticos como el Prader-Willi o el síndrome de Bardet-Biedl que son individuos que presentan hiperfagia y aumento de peso desde la edad temprana (4). Asimismo, en gemelos monocigotos existe una clara relación con la obesidad, incluso aunque no se hayan desarrollado en el mismo ambiente (4).

Se han identificado algunas alteraciones genéticas relacionadas con la obesidad como mutaciones en el gen que codifica para la hormona leptina y su receptor, en el receptor de melanocortina tipo 4, en su proteína precursora (propiomelanocortina), en el receptor beta 3 adrenérgico o en el receptor activador de la proliferación de peroxisomas gamma-2. No obstante, en la práctica diaria la identificación de mutaciones concretas que predispongan a la obesidad no está claramente establecida ya que muchas variantes genéticas interaccionan con los factores ambientales y modifican la distribución de la grasa corporal (11,12).

1.3.2. Factores fisiológicos

Existe un sistema de retroalimentación con capacidad para regular la ingesta en el que interviene tanto el sistema gastrointestinal como los propios adipocitos, que liberan hormonas y/o péptidos al torrente circulatorio actuando sobre los centros hipotalámicos reguladores del apetito. Así por ejemplo dentro de estos se incluyen

inhibidores del apetito como el péptido glucagonoide-1, el segmento inicial de la molécula de proglucagón, la colecistoquinina, la enterostatina, el polipéptido Y 3-36 o la ghrelina. Además de esto la distensión y las contracciones gástricas producen señales de saciedad enviadas a través del sistema nervioso entérico que llegan al hipotálamo y regulan a los centros reguladores del apetito y la saciedad. Por último, otro de los factores con capacidad de regular la ingesta serían los niveles de glucosa en sangre o en la luz intestinal, influyendo sobre la liberación de hormonas como la insulina que modifica la secreción de péptidos orexigénicos como el neuropéptido Y (NPY)(12).

En relación al papel del tejido adiposo, una de las principales hormonas reguladoras es la leptina que es secretada por los adipocitos en respuesta al aumento del depósito de grasa corporal. Entre sus muchas funciones, actúa sobre receptores ubicados en el hipotálamo induciendo señales de saciedad como la liberación del péptido Proopiomelanocortina (POMC) e inhibiendo al NPY. Es por ello que los niveles de leptina en sangre están altamente relacionados con la masa corporal, ya que disminuye en individuos delgados y aumenta en obesos. También actúa estimulando la función tiroidea y la del sistema nervioso simpático aumentando la termogénesis y limitando la ganancia de peso al aumentar el gasto energético (12).

Otro factor de suma importancia que debemos tener en cuenta es el envejecimiento. En este proceso se produce una disminución de la actividad física y una pérdida de la masa muscular aumentando el depósito de grasa. Además, la respuesta metabólica a modificaciones dietéticas o ambientales es menor que en personas jóvenes y los cambios hormonales como la disminución de estrógenos y progesterona, condicionan un aumento del peso corporal y alteraciones en la biología del adipocito(12).

1.3.3. Factores ambientales

El aumento de la prevalencia de la obesidad en los últimos 40 años está claramente relacionado con el estilo de vida, especialmente en los países más desarrollados donde el tipo de alimentación sumado a la mayor inactividad física influyen en nuestra fisiología y en nuestra regulación hormonal incluso desde el desarrollo embrionario. Así, por ejemplo, la exposición prenatal a factores considerados como obesógenos (tabaco, mayor ingesta calórica por parte de la madre) o la ausencia de lactancia, se han relacionado con la aparición de obesidad(12).

Se incluiría también en este apartado a los factores psicosociales. Así, por ejemplo, se ha visto que muchas personas aumentan de peso durante, o después de un periodo estresante(12).

1.4. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

Uno de los principales problemas de la obesidad es que va asociada a muchas otras patologías que aumentan enormemente la tasa de mortalidad de la población obesa, fundamentalmente por causas cardiovasculares. En casi todos los casos es característico la disfunción del tejido adiposo, que se ve sometido a la infiltración y activación de células inmunes, principalmente el macrófago, que producen cambios en microambiente del adipocito y genera un perfil inflamatorio intenso, que es la base de la mayoría de las complicaciones que vemos asociadas a esta epidemia del siglo XXI (13). En este trabajo nos centraremos en explorar su influencia sobre la diabetes mellitus y el síndrome metabólico.

1.4.1. Diabetes mellitus

La obesidad es el factor de riesgo principal para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) fundamentalmente cuando se asocia a un aumento de grasa intraabdominal, siendo éste el mayor factor pronóstico. Asimismo, la diabetes se considera un factor de riesgo inexorable frente a los accidentes cerebrovasculares (ECV) siendo estos la causa de muerte más frecuente en pacientes diabéticos(1).

En los pacientes que desarrollan diabetes como consecuencia de la obesidad el tejido adiposo adquiere un fenotipo inflamatorio y libera moléculas propias como ácidos grasos procedentes de la movilización de triglicéridos o adipocitoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa. Se genera además un estado de resistencia a la insulina en los principales tejidos, que lleva a una menor captación de glucosa y a un estado de hiperglucemia cada vez más severa que resulta a su vez en una mayor secreción de insulina para contrarrestar la falta de respuesta a la hormona por parte de los tejidos. Cuando la hiperinsulinemia no es capaz de contrarrestar la falta de respuesta de los tejidos, es cuando hablamos de diabetes mellitus siendo por tanto la resistencia a la insulina el punto de encuentro entre obesidad y diabetes mellitus (1).

1.4.2. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es en realidad el término empleado para agrupar a un conjunto de anomalías metabólicas que incluyen obesidad sumada a un aumento de la circunferencia abdominal, hiperglucemia en ayunas, resistencia a la insulina y dislipemia (aumento de triglicéridos con disminución del colesterol HDL). Por ello, el síndrome metabólico aumenta de forma lineal la predisposición a desarrollar patologías como la diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares como ECV o muerte prematura(12).

En la **figura 3** se resume de manera esquemática como los factores ambientales y/o genéticos llevan a un balance energético positivo y a un estado proinflamatorio del tejido adiposo caracterizado por hipertrofia e hiperplasia que implica a su vez la alteración del metabolismo de los ácidos grasos y la liberación de adipocinas por parte de dicho tejido. Las consecuencias de todo ello es un mayor estrés oxidativo y una disfunción endotelial que activa vías como el sistema renina-angiotensina-aldosterona promoviendo una mayor reabsorción de sodio y una vasoconstricción que predisponen a la hipertensión. Asimismo, el aumento de ácidos grasos plasmáticos liberados por el

tejido adiposo activo provoca alteraciones metabólicas como el aumento de la gluconeogénesis, la dislipemia o la resistencia a la insulina (14).

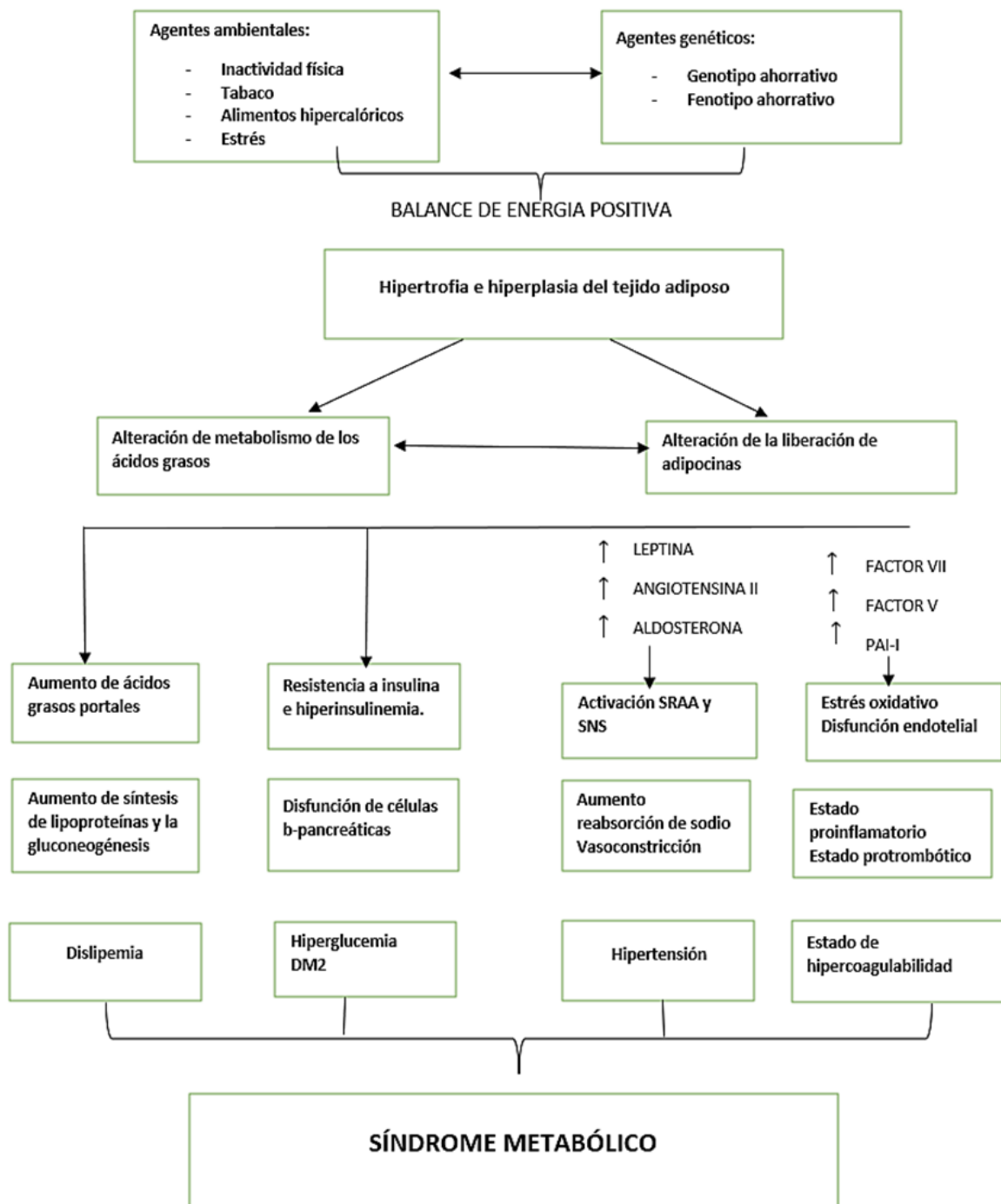


Figura 3. Esquema sobre la relación entre la obesidad y sus principales complicaciones asociadas como el síndrome metabólico o la diabetes. *Un balance energético positivo conlleva una mayor hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo que a su vez influye sobre la secreción de adipoquinas y sobre el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa. Como consecuencia los pacientes desarrollan dislipemia e hiperglucemia, hipertensión y un estado de disfunción endotelial que caracterizan al síndrome metabólico (14).*

2. EL TEJIDO ADIPOSO

2.1. CARACTERÍSTICAS DEL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo es un tipo de tejido conectivo laxo que deriva del mesénquima embrionario, caracterizado por la heterogeneidad celular, donde el adipocito representa entre uno y dos tercios de todo el tejido y el resto se denomina fracción estromal vascular. En ésta encontramos células sanguíneas, células endoteliales, pericitos y precursores de los adipocitos con distintos grados de diferenciación. El tejido adiposo se localiza en distintas zonas del organismo, predominando en la zona dérmica, subcutánea, mediastínica, mesentérica, perigonadal, perirrenal y retroperitoneal (15).

En el ser humano coexisten tres tipos de tejido adiposo el blanco, el marrón y el beige cuyas características principales desarrollaremos a continuación y se representan en la **figura 4**.

2.1.1. Tejido adiposo blanco

El tejido adiposo blanco (TAB) es el de mayor representación en el ser humano, su gran facilidad para expandirse y acumular grasa le permite desarrollar su función principal como órgano de almacenamiento de energía en forma de triacilglicéridos mediante un proceso denominado lipogénesis, para ser liberado en periodos de escasez como ácidos grasos y glicerol con el objetivo de suplir las necesidades del organismo mediante un proceso conocido como lipólisis(3,16). Además, el tejido adiposo blanco actúa como tejido de sostén y de aislamiento térmico. Desde un punto de vista histológico, este tejido está formado por células redondeadas que se han especializado en el almacenamiento y destinan el 95% de su citoplasma a contener una gran gota de triacilglicéridos, a la vez que, como veremos en el apartado **2.3**, produce y reserva hormonas y otras sustancias como la leptina, adiposina, adiponectina, interleucinas o retinoides entre otros, que actúan sobre distintos órganos a distancia, interviniendo de esta forma en la regulación de la homeostasis y el metabolismo (17).

2.1.2. Tejido adiposo marrón

El tejido adiposo marrón debe su nombre al color que le confiere su elevada vascularización y el número de mitocondrias que presenta. Está implicado fundamentalmente en convertir la energía y liberarla en forma de calor a través de la termogénesis no asociada a temblor. También presenta elevada inervación simpática y alta densidad de receptores α y β -adrenérgicos situados cerca de las terminaciones simpáticas. Hasta hace unos pocos años su presencia en humanos se había considerado una quimera. En la actualidad se sabe que existe tanto en fetos como en niños recién nacidos en gran cantidad, pero también se ha visto en personas expuestas a climas fríos y en algunas patologías como pacientes con feocromocitoma(17,18).

La localización de este tejido es muy específica, ubicándose en zonas estratégicas que le permiten transferir calor a los vasos sanguíneos principales por contacto o convección. Más concretamente, la región interescapular, cervical, axilar, alrededor del timo y asociado a las costillas alrededor del corazón y los riñones es donde se suele encontrar este tejido (18).

Desde el punto de vista morfológico, el tejido adiposo marrón tiene la particularidad de presentar múltiples gotas lipídicas en su citoplasma, con un núcleo central y esa abundante cantidad de mitocondrias que condiciona su color (3).

La capacidad de producir calor del tejido adiposo marrón se debe a un desacoplamiento regulado de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa presente en la membrana interna de las mitocondrias. En el tejido adiposo marrón existe una proteína denominada UCP-1 o proteína desacopladora que utiliza el gradiente electroquímico de protones generado durante la respiración celular y lo convierte en calor (18). Este proceso se pone en marcha en la exposición prolongada al frío, que mediante la estimulación de las terminaciones betaadrenérgicas estimulan la producción de factores de transcripción de la UCP-1 (3).

2.1.3. Tejido adiposo beige

El tejido adiposo beige es el resultado de una exposición prolongada al frío o una estimulación betaadrenérgica, donde el tejido adiposo blanco adquiere la capacidad de transformarse, mediante la adquisición de funciones y propiedades morfológicas de adipocitos marrones a través de un mecanismo denominado “beiging”. En el proceso aumenta el número de mitocondrias y empieza a expresar UCP-1, aumenta el gasto de energía y disminuye el contenido lipídico de los adipocitos blancos. En presencia de obesidad se pierde la capacidad de transformación del tejido adiposo blanco a beige (3).

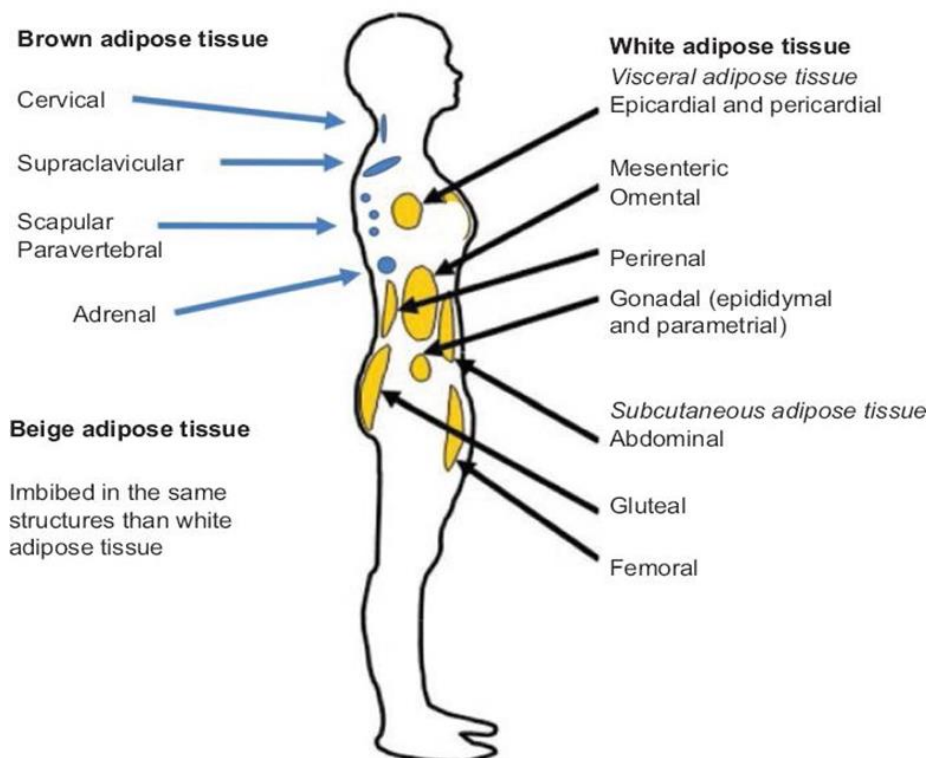


Figura 4. Tipos de tejido adiposo y su localización anatómica. El adipocito blanco (“white”), el adipocito pardo (“brown”) y el tejido adiposo beige (19).

2.2. ADIPOGÉNESIS DEL TEJIDO ADIPOSO BLANCO

Aunque el tejido adiposo blanco comienza a formarse antes del nacimiento y sufre su mayor expansión rápidamente después del mismo, la adquisición de células grasas es un proceso continuo e irreversible a lo largo de la vida. La adipogénesis engloba todo el mecanismo de renovación del TAB y en este apartado analizaremos cómo lo hace y sus principales métodos de regulación. La adipogénesis es un proceso complejo mediante el cual los adipocitos más envejecidos son eliminados por los macrófagos residentes del tejido adiposo, y los nuevos adipocitos provenientes de la diferenciación de los precursores presentes en el estroma vascular, sustituyen a los viejos adipocitos (15). La adipogénesis normalmente se describe como una cascada de eventos genéticos que se desarrolla en dos fases, la primera, denominada fase de determinación, tiene como objetivo convertir la célula mesenquimal multipotente en preadipocito, siendo esta última una célula indistinguible morfológicamente de la progenitora, con la salvedad de que no podrá diferenciarse en otros tipos celulares (3). La segunda fase se denomina diferenciación terminal, mediante la cual los preadipocitos se convierten en células esféricas, que comienzan a acumular lípidos y progresivamente adquieren las características morfológicas y bioquímicas propias de los adipocitos maduros. Es la fase de mayor complejidad y es donde intervienen un mayor número de factores inductores (3,15).

Desde un punto de vista molecular la primera fase de la cascada incluye la acción de una proteína de unión CCAAT/enhancer β (C/EBP β) y C/EBP δ . Estos factores además de actuar como inductores adipogénicos y sacar los preadipocitos del ciclo celular, son los responsables del inicio de la segunda fase, activando los factores de transcripción receptor activado por proliferadores peroxisomales γ (PPAR γ) y C/EBP α , responsables finales todo el proceso de diferenciación tal y como se muestra en la **figura 5** (15). Más concretamente estos factores inducen la expresión de la mayoría de los genes que caracterizan al fenotipo adipocitario y es durante este proceso que van apareciendo gotas lipídicas en el citoplasma hasta que una o dos gotas ocupan prácticamente la totalidad del mismo. Se sabe que PPAR γ es suficiente para la transcripción de la mayoría de los genes, pero C/EBP α resulta imprescindible para la adquisición de sensibilidad a la insulina (15).

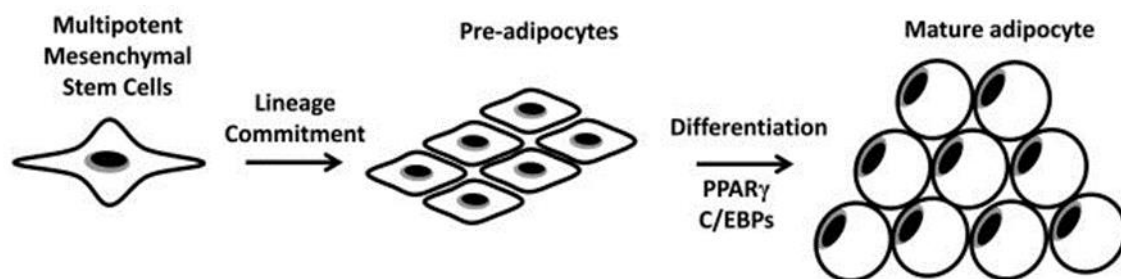


Figura 5. Esquema del proceso de diferenciación de adipocitos. A partir de las células madre mesenquimales multipotentes, se desarrollan los preadipocitos durante el proceso de determinación. Sobre éstos actúan los factores de transcripción PPAR γ y C/EBP α que son los que intervienen en la diferenciación terminal para dar lugar a los adipocitos maduros (20).

Por otro lado, existen factores que actúan como reguladores negativos y que inhiben la adipogénesis, tal es el caso de la vía de señalización Wnt/ β -catenina, que actúa reprimiendo la expresión de PPAR γ y C/EBP α . Además, la Wnt cuando actúa junto al factor de necrosis tumoral, pueden bloquear la adipogénesis (3).

En una obesidad avanzada, se produce una disminución de la adipogénesis, razón que justifica que el exceso de lípidos que se incorporan a los tejidos se almacene a expensas de hipertrofiar los adipocitos, trayendo esto a una disfunción metabólica del tejido adiposo, con presencia de inflamación y la instauración de resistencia a insulina en los adipocitos.

2.3. FUNCIÓN ENDOCRINA DEL TEJIDO ADIPOSO

Décadas atrás el tejido adiposo era considerado como un órgano dedicado únicamente al almacenamiento, y no fue hasta 1987 cuando el descubrimiento del órgano adiposo como el lugar de mayor metabolización de hormonas esteroideas y de producción de adiposina despertó la sospecha del tejido adiposo como órgano endocrino, idea que se hizo definitiva con el descubrimiento de la leptina en 1994. En la actualidad es de conocimiento general que el tejido adiposo es productor y secretor de una gran variedad de péptidos bioactivos conocidos como adipocinas o adipocitoquinas, que desempeñan tanto funciones locales (paracrina/autocrinas) como sistémicas (endocrinas) en la regulación de la homeostasis (18). Además de emitir señales, el tejido adiposo presenta numerosos receptores que le permiten responder a estímulos procedentes de distintos ejes hormonales y del sistema nervioso central (21). En la **figura 6** se recogen las adipocitoquinas más importantes producidas por el tejido adiposo y su implicación sobre los diferentes procesos fisiológicos.

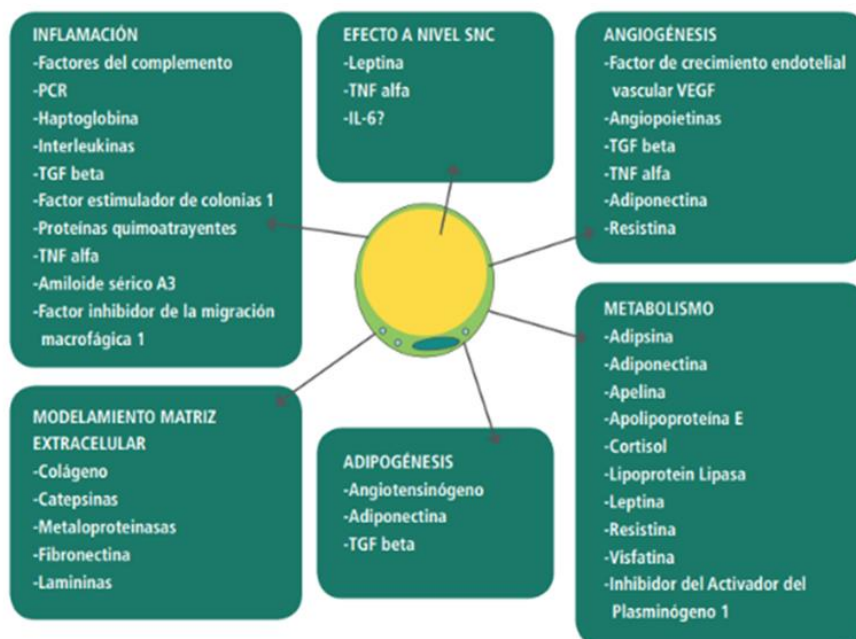


Figura 6. Principales adipocinas secretadas por el tejido adiposo y sus efectos fisiológicos y/o patológicos en el organismo (22).

2.3.1. Leptina

Es una proteína codificada por el gen *ob*, cuya secreción proviene mayoritaria pero no exclusivamente del tejido adiposo en respuesta a la ingesta y juega un papel importante en la regulación del peso a través de sus efectos centrales sobre el apetito y a nivel periférico sobre el balance energético (17). Su concentración está directamente relacionada con la adiposidad, aunque existen otros factores que la regulan, como es el caso del ayuno o la restricción calórica, que actúan como reguladores negativos. Se ha postulado que es la glucosa el principal determinante de la secreción de leptina (15).

Entre sus acciones destaca la homeostasis energética, evitando un incremento excesivo del porcentaje graso. Disminuye la lipogénesis en el hígado y tejido graso, produce un aumento de la beta-oxidación, dirigiendo los ácidos grasos libres a su catabolismo por el ciclo de Krebs y disminuyendo así su concentración intracelular. Además, estimula la utilización de glucosa por el músculo, inhibe la secreción pancreática de insulina y estimula la lipólisis, puede mejorar el flujo sanguíneo (16).

2.3.2. Factor de necrosis tumoral (TNF- α)

El TNF α es producido por varias líneas celulares, entre ellas se encuentran los adipocitos. Está relacionado principalmente con la inflamación ya sea sistémica o local. Estimula la producción de prostaglandinas y regula la síntesis de algunas proteínas de fase aguda, tales como el fibrinógeno. En el hígado aumenta la expresión de genes relacionados con la síntesis de novo de colesterol y ácidos grasos. También regula la captación de glucosa y de ácidos grasos y produce resistencia a la insulina (16).

2.3.3. Interleuquina 6 (IL-6)

Esta citoquina proinflamatoria multifuncional interviene en la respuesta humoral y celular durante el proceso inflamatorio y el daño tisular. Se produce por múltiples tipos celulares, pero en condiciones de reposo se produce entre un 15 y un 35% de IL-6 por el tejido adiposo visceral. El principal regulador de su expresión es el TNF- α , que tiene la capacidad de aumentar hasta 60 veces su producción. Esta citoquina actúa sobre el hígado disminuyendo la secreción de triglicéridos, además es un mediador inflamatorio y disminuye la producción de LPL-1 (16).

2.3.4. Resistina

Este péptido está producido fundamentalmente por las células mononucleares de la matriz estromal del tejido adiposo, y se cree que su concentración está en relación directa con la obesidad y la resistencia a la insulina, pero esto solo se ha comprobado en modelos murinos, siendo controvertido en humanos. Lo que sí se ha demostrado es que existe un vínculo entre ésta, la inflamación presente en la obesidad y la alteración en la señalización insulínica (16).

2.3.5. Adiponectina

Esta proteína descubierta en 1995 es la más abundante de las hormonas procedentes del tejido adiposo. Se produce exclusivamente por los adipocitos diferenciados y circula a altas concentraciones en plasma (16) siendo su concentración inversamente

proporcional a la cantidad de grasa corporal. Actúa como importante modulador de numerosos procesos metabólicos dentro de los cuales se incluyen la regulación de la glucosa y el catabolismo de ácidos grasos. La adiponectina produce un aumento de la beta-oxidación que trae como consecuencia la reducción de ácidos grasos circulantes y la disminución de triglicéridos intracelulares contenidos en el músculo y en el hígado (23). Esto le confiere especial importancia en una de las complicaciones asociadas a la obesidad como es la resistencia periférica a la acción de la insulina (16). El aumento de adiponectina se relaciona con disminución de peso, además mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la circulación de ácidos grasos libres y aumenta su oxidación. A nivel hepático inhibe enzimas fundamentales de la gluconeogénesis y de la glucólisis, disminuyendo así la glucosa circulante, también aumenta la utilización de glucosa y oxidación de ácidos grasos. La adiponectina presenta propiedades antiinflamatoria y antiaterogénica, porque interviene negativamente en la incorporación de monocitos al tejido adiposo para su posterior transformación en macrófagos inflamatorios. También inhibe la transformación de los macrófagos en células espumosas y la expresión de TNF- α , reduce la proteína C reactiva y aumenta los niveles de óxido nítrico (16).

2.3.6. Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)

Es una proteasa de serina, cuya principal función es la inhibición de la fibrinólisis. Se sintetiza por células endoteliales en respuesta a endotoxina, interleuquina 1, factor de necrosis tumoral, trombina y diversos factores de crecimiento que incrementan dicha síntesis, mientras que, en los hepatocitos, donde también se produce el PAI-1, su principal regulador es la insulina (16).

2.3.7. Adipsina

Proteasa sérica que no es más que el complemento D, enzima iniciadora de la vía alternativa del complemento, la cual es producida por el tejido adiposo. Se encuentra elevada en la obesidad con un sistema regulatorio dependiente del incremento de la insulina y de los glucocorticoides (16).

2.4. DISFUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO EN LA OBESIDAD

En los individuos obesos, el tejido adiposo se caracteriza por presentar una mayor infiltración y activación de macrófagos, leucocitos y una mayor síntesis de quimioquinas y citoquinas proinflamatorias. Este microambiente inflamatorio característico de la obesidad tiene como resultado la disfunción del tejido adiposo y del resto de tejidos periféricos como hígado o páncreas, favoreciéndose un estado de resistencia a la insulina con hiperinsulinismo secundario, hiperglucemia, hiperlipemia y daño cardiovascular. Esta es la razón que sirve de nexo entre la obesidad y la inflamación en la etiopatogenia de complicaciones como el síndrome metabólico o la diabetes mellitus tipo 2 (3).

2.4.1. Influencia del microambiente: macrófagos del tejido adiposo

Los macrófagos son un grupo celular que desempeña numerosas funciones prácticamente en todos los aspectos de la biología del organismo, desde el desarrollo, la homeostasis, hasta la reparación y la respuesta inmune a los patógenos. Para desempeñar estas funciones, los macrófagos sufren cambios y se adaptan a las

diferentes condiciones. No obstante, cuando estos cambios se prolongan en el tiempo, se puede asociar con estados de enfermedad, como es el caso de la obesidad (24).

En el tejido adiposo blanco los macrófagos pueden existir en diferentes estados de activación en función del estímulo medioambiental. Se diferencian dos estados celulares extremos: los proinflamatorios, activados clásicamente por interferón- γ o lipopolisacáridos, conocidos como M1; y los antiinflamatorios, activados alternativamente por IL-13 o IL-4, conocidos como M2 (25).

En individuos sanos, los macrófagos representan aproximadamente el 10-15% del estroma y son principalmente de tipo M2 lo que se traduce en salud metabólica adipocitaria. Su principal función radica en fagocitar a los adipocitos apoptóticos y sus restos celulares, proceso denominado esferocitosis, imprescindible en tejidos con tan elevado índice de renovación, como es el caso del tejido adiposo (3,24). Además, son capaces de eliminar el exceso lipídico, evitando la lipotoxicidad a otros tejidos (24). Estudios han demostrado que las dietas hipocalóricas, los ayunos prolongados, y tratamientos como bypass aumentan la expresión de genes antiinflamatorios en los macrófagos M2 (25,26).

Durante la obesidad, los macrófagos aumentan hasta un 40-60% aproximadamente, y lo hace a expensas de reclutar monocitos (a través de la secreción de proteínas quimioatrayentes) que posteriormente se diferenciarán en macrófagos de tipo M1, responsables del microambiente inflamatorio característico de la obesidad, que rodean a los adipocitos muertos, formando una estructura similar a una corona (**figura 7**). Estas células M1 secretan grandes cantidades de citocinas proinflamatorias como TNF α , IL-12, IL-23, IL-6, IL-1 β y MCP-1, intermediarios tóxicos como el óxido nítrico o especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, se ha visto que estas células intervienen en procesos de agrandamiento celular del tejido adiposo blanco para almacenar el exceso de grasa en los adipocitos(3,24,27).

Otra vía recientemente estudiada en pacientes obesos es el aumento de macrófagos como resultado de proliferación local en el tejido adiposo, fundamentalmente el tejido adiposo visceral, aumentando de igual modo el porcentaje de macrófagos tipo M1 (24–26).

A medida que los macrófagos inflamatorios se van llenando de lípidos y empiezan a secretar citocinas inflamatorias se genera un estado de resistencia a la insulina en los adipocitos que surge como un sistema adaptativo con el fin de reducir la incorporación de nutrientes. Pero ante un aumento crónico de la ingesta, esta respuesta adaptativa se vuelve desadaptativa, interviniendo en la patogénesis de la resistencia sistémica a la insulina secundaria a la obesidad (24).

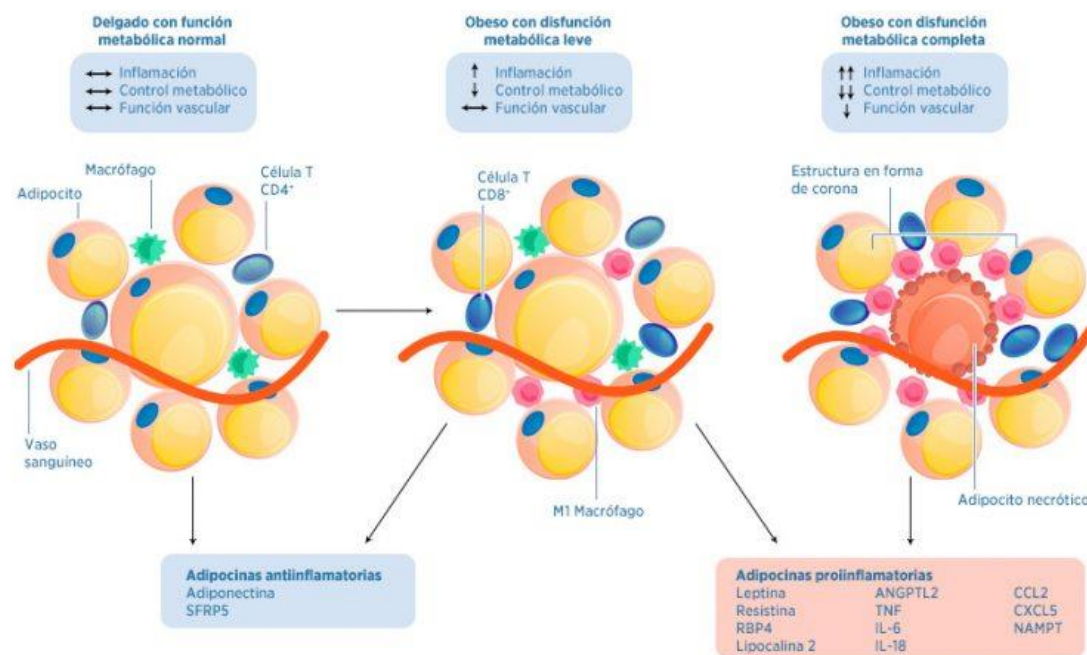


Figura 7. Principales cambios en la función metabólica y el tipo de macrófagos del tejido adiposo en la obesidad. En el tejido adiposo con función metabólica normal, predominan los macrófagos tipo 2 (verdes) y la secreción de adipocinas antiinflamatorias. En la obesidad, el tejido adiposo se va infiltrando de macrófagos M1 (rojos) que liberan sustancias quimiotácticas que reclutan más macrófagos M1. Estos macrófagos M1 secretan citocinas proinflamatorias que generan una disfunción metabólica completa. Microscópicamente es característico que los M1 se dispongan rodeando los adipocitos muertos en forma de corona (28).

2.4.2. Mecanismos desencadenantes de la inflamación en la obesidad

Como hemos venido comentando a lo largo de esta memoria, la obesidad se caracteriza por un estado de inflamación crónica leve. Sin embargo, los agentes responsables del inicio y el mantenimiento de este estado, no se han demostrado firmemente. Existen varias teorías que podrían explicar el mecanismo que desencadena este estado. Una gran parte está relacionada con factores externos, como endotoxinas de la flora intestinal. A nivel intrínseco del tejido adiposo se cree que la inflamación podría estar iniciada por una disfunción adipocitaria, provocada por una cascada de toxinas intracelulares producidas durante el aumento de peso debido a la hipertrofia de adipocito, la hipoxia, el estrés celular y el estado necrótico del adipocito(3,29,30). La influencia de cada uno de estos factores se desarrollará a continuación y se muestran en detalle en la **figura 8**.

Endotoxemia

La endotoxemia es un término relativamente novedoso, donde un aumento de peso producido por una dieta rica en grasa es capaz de aumentar la permeabilidad intestinal, y aumentar ligeramente los valores de lipopolisacárido (LPS) en suero. El LPS es una endotoxina que presentan las bacterias gram negativas en su membrana externa, frecuentes en la flora intestinal tanto de humanos como de modelos animales. Se ha

demostrado que el LPS es el responsable de poner en marcha toda una cascada inflamatoria que se evidencia con la expresión de marcadores en leucocitos, aumento de neutrófilos o en una mayor activación de células endoteliales como la molécula de adhesión vascular y el factor de necrosis tumoral alfa, conduciendo a un estado de resistencia y aterosclerosis en varios tejidos(3,29).

Estudios recientes han ido un paso más allá y han determinado que las dietas ricas en ácidos grasos saturados influyen en el estado de endotoxemia postprandial, y que este estado depende de la composición de los ácidos grasos, siendo mínima la endotoxemia generada por dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados (30).

Lípidos endógenos o procedentes de la dieta

El tejido adiposo blanco en pacientes obesos presenta un alto grado de lipólisis lo que lleva a liberar ácidos grasos que actúan sobre los macrófagos residentes en el TAB activándose vías de inflamación mediadas por proteínas quinasas como c-Jun o IKK β . Por otra parte, los ácidos grasos procedentes de la dieta, específicamente los ácidos grasos saturados, producen un aumento en sangre de una amplia gama de factores proinflamatorios (29,31).

Por último, los ácidos grasos libres, son capaces de actuar sobre receptores tipo Toll (TLR) que se encuentran en alta proporción en células del sistema inmune. La activación de estos receptores se traduce en activación de vías de señalización responsables de iniciar la respuesta inmune innata y estimular las vías de inflamación en las células mieloides (31).

Hipertrofia de adipocitos

En la obesidad existe una capacidad intrínsecamente baja de adipogénesis de novo, por lo que los adipocitos almacenan el exceso lipídico a expensas de aumentar su tamaño celular produciéndose hipertrofia e hiperplasia de los mismos. A su vez, el tejido adiposo expandido predispone a la necrosis adipocitaria, de la cual se liberan numerosas quimioquinas que estimulan tanto la inflamación como la infiltración de macrófagos reclutando monocitos del torrente sanguíneo y medulares. De esta forma, la hipertrofia de adipocitos produce un estado inflamatorio tanto local como sistémico, además de relacionarse con el almacenamiento de lípidos tóxicos y productos finales de la glicación avanzada por activación del inflamasoma (27).

Hipoxia tisular

La hipoxia es un mecanismo independiente que ocurre cuando los tejidos no reciben suficiente oxígeno para satisfacer sus necesidades. El mecanismo mediante el cual se produce una disminución del aporte del oxígeno se podría explicar porque la velocidad con la que se expande el tejido no se relaciona con una formación proporcional de capilares, lo que genera que algunas zonas queden pobremente irrigadas (3,27).

La presencia de hipoxia en el tejido adiposo puede desencadenar inflamación mediante procesos directos o indirectos. Los mecanismos directos consisten en activar vías de señalización tanto en adipocitos como en macrófagos por sustancias generadas como consecuencia de la disminución de oxígeno como el factor inducible por hipoxia (HIF-1 α) o del factor nuclear- κ B (NF- κ B) (32). El aumento del HIF-1 α es capaz de actuar como un

factor de transcripción uniéndose a regiones específicas del ADN y promoviendo la transactivación de genes que codifican para proteínas relacionadas con vías de inflamación(27).

Por otro lado, la hipoxia indirectamente induce la inflamación porque mediante la expresión de quimiocinas genera infiltración del tejido adiposo por macrófagos proinflamatorios. Además, la hipoxia aumenta la lipólisis y con ello la fracción de ácidos grasos libres, produciendo así lipotoxicidad. Existen estudios que sugieren que la hipoxia disminuye la función mitocondrial del tejido adiposo blanco, que como hemos visto se caracterizaba por tener menor proporción de mitocondrias en relación con el tejido adiposo marrón y esto puede contribuir al mal funcionamiento del tejido adiposo blanco (32).

Estrés celular

El estrés celular es el resultado de la disfunción adipocitaria producida por la hipertrofia y la rápida expansión del tejido adiposo. Según varias fuentes bibliográficas, el estrés celular está relacionado positivamente con el aumento del IMC. Se ha visto que en pacientes obesos el exceso de nutrientes condiciona el aumento de producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno (ROS) (33).

La hiperglucemia y el aumento de ácidos grasos libres durante la obesidad produce en el adipocito disfunción mitocondrial, esta alteración mitocondrial aumenta la producción de ROS que a su vez interviene en varios mecanismo que desencadenan transcripción de moléculas de adhesión (E-selectina, molécula de adhesión intercelular-1 y endotelina-1), citoquinas proinflamatorias [factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e interleucina (IL)-6], iNOS y microARN involucrados en la adipogénesis, la inflamación y el estrés oxidativo (33).

En resumen, la inflamación de tejido puede ser un mecanismo patológico importante que contribuye a la inflamación sistémica y las alteraciones metabólicas asociadas con el aumento de la ingesta de alimentos y el aumento de peso corporal (27). Los mecanismos que incluyen hipertrofia de adipocitos, estrés de AT y apoptosis que causan secreción de adipoquina proinflamatoria pueden conducir a la atracción de células inmunes proinflamatorias en el tejido adiposo causando inflamación crónica de bajo grado (27,29,32).

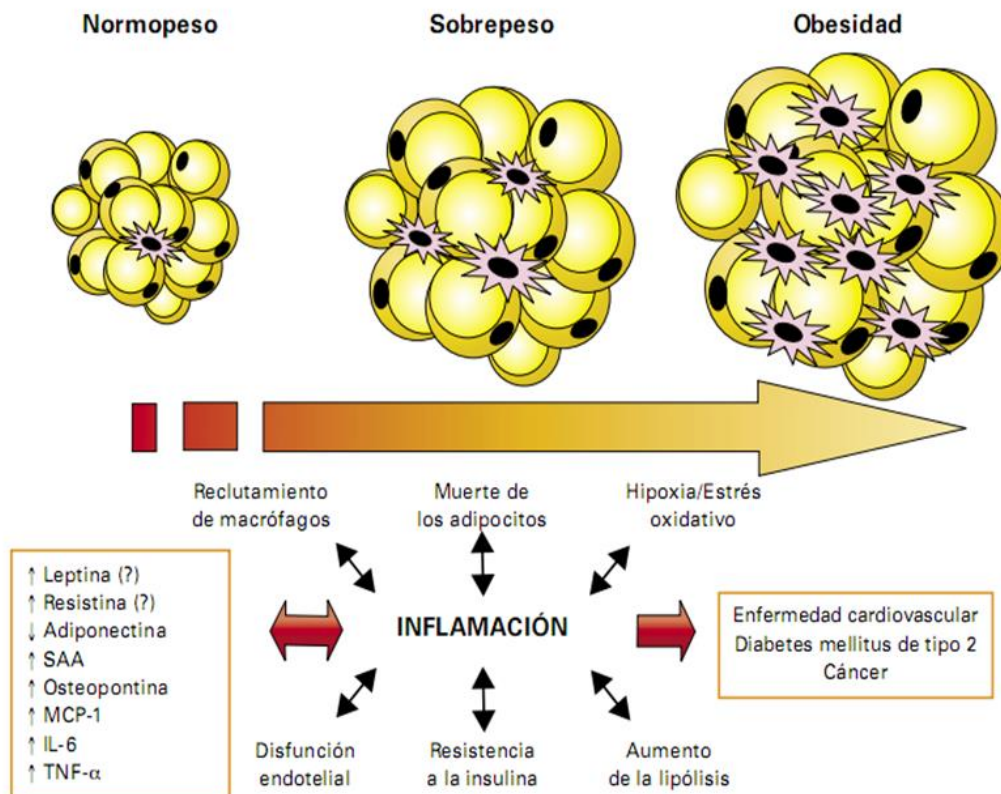


Figura 8. Principales mecanismos responsables de la inflamación del tejido adiposo en la obesidad. Se aprecia como la combinación de varios factores resulta en la inflamación del tejido adiposo característica de la obesidad. Los mecanismos para explicar esto incluyen la hipertrofia de adipocitos y su apoptosis, el estrés oxidativo, la hipoxia y el aumento de la lipólisis que causan a su vez la secreción de adipocinas proinflamatorias que pueden conducir a la atracción de células inmunes proinflamatorias en el tejido adiposo causando inflamación crónica de bajo grado (34).

3. PAPEL REGULADOR DE LOS MICROARN EN LA FUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

Los microARNs (miARN) son pequeños ARN no codificantes de unos 19-23 nucleótidos que tienen la capacidad de reconocer por complementariedad de bases a ciertos ARNm e interfieren a nivel postranscripcional sobre numerosos transcritos (silenciando su actividad). Por lo tanto, ejercen una regulación adicional de varios procesos biológicos como la lipólisis, la sensibilidad a la insulina, la absorción de glucosa o la liberación de citoquinas (35).

Cada vez los microARNs están cobrando un mayor interés puesto que se podrían utilizar como biomarcadores ya que se expresan de manera estable en plasma, suero y fluidos corporales.

3.1. SÍNTESIS DE LOS MICROARNs Y MECANISMO DE ACCIÓN

Los miARNs inician su síntesis en el núcleo a partir de unos precursores en forma de horquillas, denominados miARNs primarios (pri-miARN), resultado de la transcripción de genes de miARNs por la ARN polimerasa II (Pol II)(36). Por acción de la proteína Drosha sobre los pri-miARNs se libera una estructura de horquilla de aproximadamente 60-70 nucleótidos (nt), que se conoce como precursor miARN (pre-miARN). A su vez el pre-miARN se une a una proteína exportina-5 (EXP-5) que se encarga de exportarlo al citoplasma. El transporte de pre-miARN fuera del núcleo se realiza por unas proteínas incrustadas en la membrana nuclear denominadas complejos de poros nucleares y forman grandes canales por los que pasa el complejo formado por EXP-5 unida al pre-miARN (36). Una vez que los pre-miARNs se liberan de EXP-5 son procesados por la enzima endonucleasa citoplasmática RNasa III Dicer, cuyo fin es la formación de miARNs maduros. El dúplex de ARN se une a la proteína Ago, quien separa la doble cadena y forma el miARN maduro de cadena sencilla. Posteriormente se forma el complejo silenciador de ribonucleótidos (RISC) que consiste en múltiples proteínas que son guiadas por los miARNs para reconocer específicamente al ARN mensajero (ARNm) y suprimir su expresión a través de distintos mecanismos disminuyendo por tanto la traducción de los ARNm en proteínas (37) (**figura 9**).

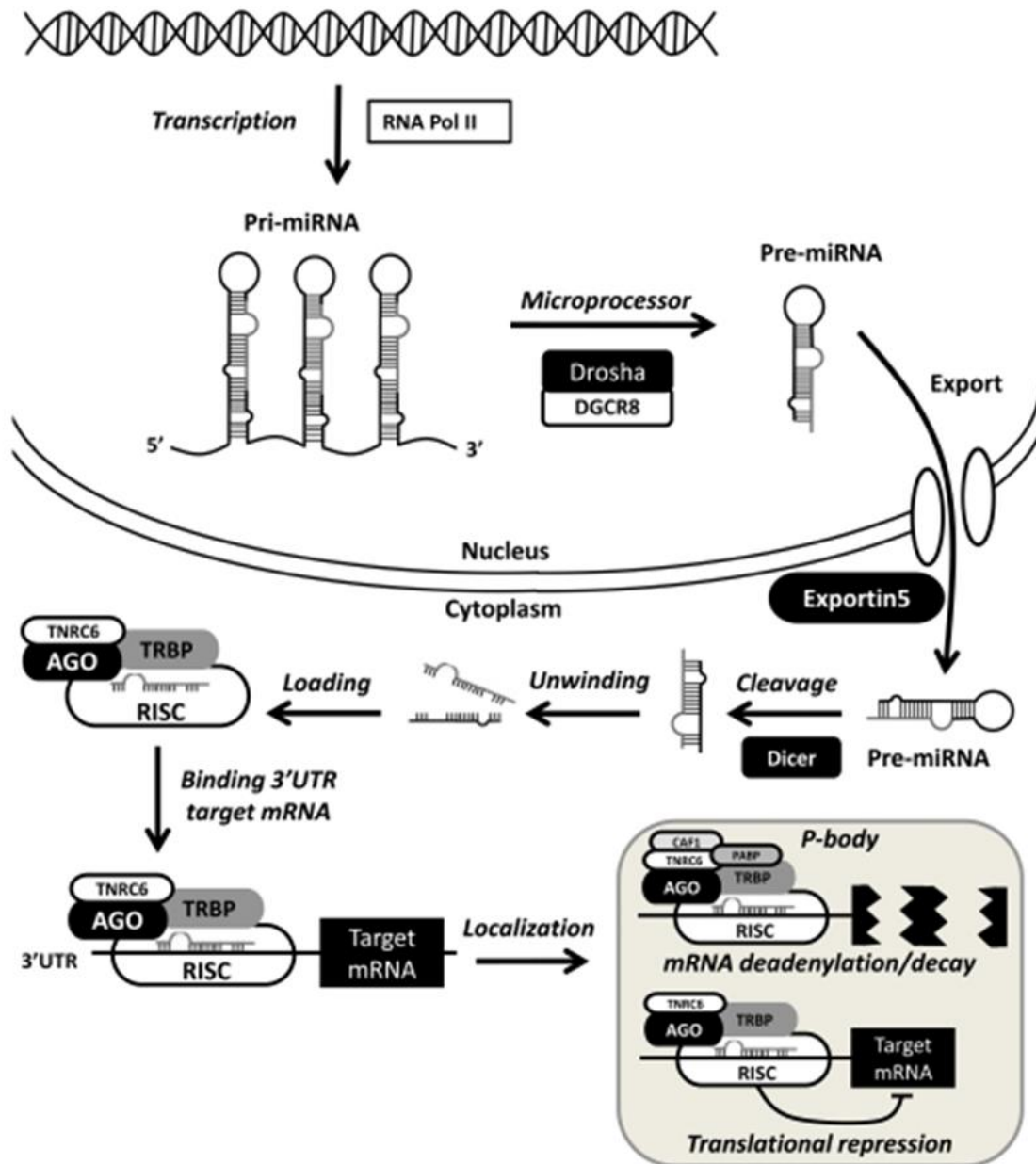


Figura 9. Representación esquemática del proceso de síntesis y del mecanismo de acción de los miARNs. Los miARN inician su síntesis en el núcleo mediante la formación del precursor (Pre-miRNA) gracias a la proteína Drosha. Posteriormente este precursor es transportado fuera del núcleo gracias a la proteína Exportina 5. Una vez en el citoplasma interviene la proteína Dicer y la proteína Ago para formar un miARN maduro de cadena sencilla. Por último, se produce la formación del complejo silenciador miRISC que favorece la adenilación y degradación de los ARNm dianas (37).

3.2. PAPEL DE LOS miARN COMO REGULADORES DE LA ADIPOGÉNESIS

Desde el 2016 se han descrito más de 2500 miARN maduros en humanos cuya función en muchos casos está siendo aún estudiada. En el caso concreto de la obesidad, se han realizado estudios tanto en modelos animales como en humanos y se ha visto que factores como el estilo de vida, el ambiente o factores genéticos determinan cambios en la expresión de un gran número de miARN que modulan directa o indirectamente la adipogénesis, por lo que se les ha clasificado como pro-adipogénicos o como anti-adipogénicos dependiendo de la función que ejerzan sobre sus dianas tal y como muestra la **figura 10** (38). A continuación, nos centraremos en aquellos miARN que tienen un especial interés en la adipogénesis y los más ampliamente estudiados.

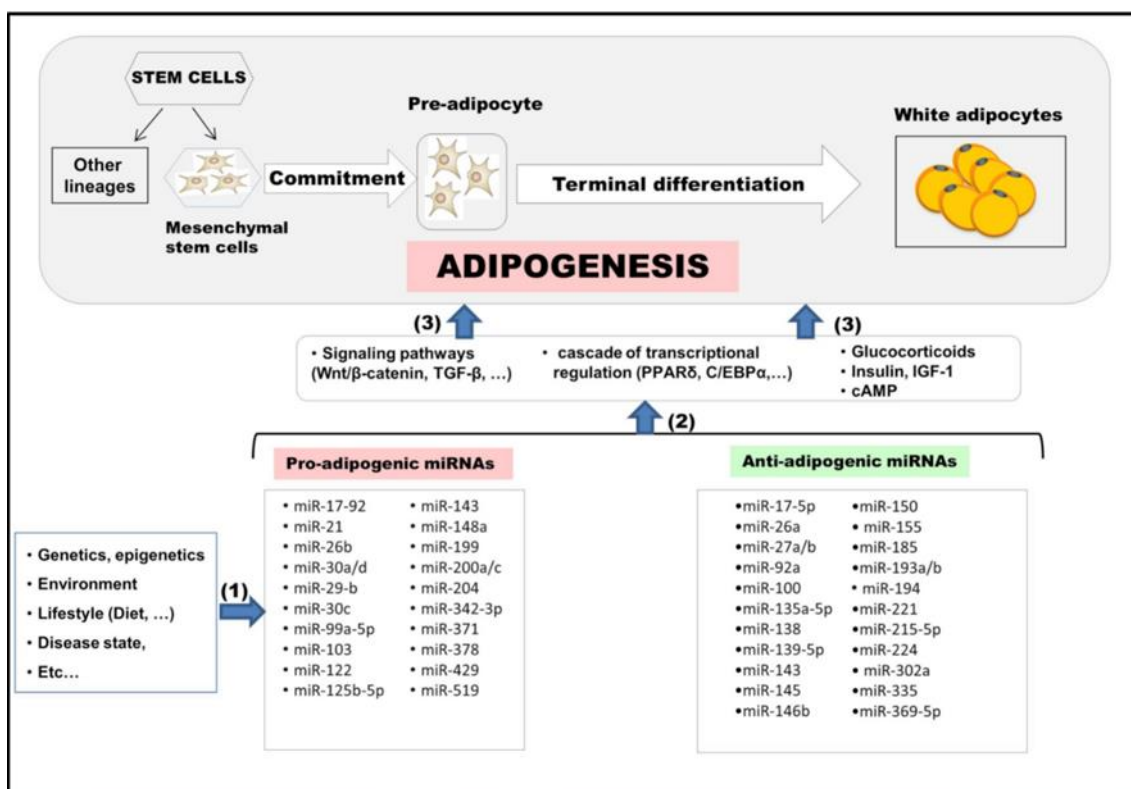


Figura 10: Principales miARNs implicados en el proceso de adipogénesis. La influencia de factores medioambientales, estilos de vida o enfermedades y factores genéticos influyen sobre la expresión de diferentes familias de miARNs. En algunos casos se inducirán vías de señalización relacionadas con adipogénesis y en otros casos actúan como factores inhibidores (38).

3.3. PRINCIPALES miARN PRO-ADIPOGÉNICOS

3.3.1. miR-21

Este miARN fue uno de los primeros que se describió en relación con la adipogénesis y la obesidad. Se ha demostrado que existe una sobreexpresión de miR-21 en el tejido adiposo blanco de sujetos obesos, en comparación con los sujetos delgados o con normopeso (38).

Asimismo, según un estudio realizado en 2009 se determinó que miR-21 promueve la diferenciación de las células madre mesenquimales multipotenciales derivadas del tejido adiposo humano al inhibir la señalización de TGF- β y de una proteína efectora de esta vía denominada SMAD3 (39). Se sabe que el TGF- β inhibe la diferenciación de líneas celulares de preadipocitos y cultivos primarios y bloquea la adipogénesis in vivo, de ahí que la sobreexpresión de TGF- β reduzca severamente la masa de tejido adiposo blanco y marrón, porque los adipocitos no consiguen diferenciarse (39).

3.3.2. miR-30

La familia miR30 está compuesta por cinco miARNs que son miR-30a, miR-30b, miR-30c, miR-30d y miR-30e y se cree que está involucrada en la regulación de la insulina y el metabolismo de los lípidos (38,40).

Recientemente un estudio reveló que la expresión de todos ellos está aumentada durante la adipogénesis y que su inhibición produce un bloqueo en la diferenciación adipogénica (40). Asimismo, un estudio realizado en preadipocitos murinos determinó que la expresión de miR-30e promueve la diferenciación a adipocito maduro (38).

Por otra parte, se vio que miR30c promueve la adipogénesis ejerciendo una regulación sobre la proteína PAI-1 que está elevada en la obesidad y el síndrome metabólico. Se ha relacionado con la mayor tendencia hacia la trombosis de los pacientes con estas patologías (38).

3.3.3. miR-143

El miR-143 desempeña un importante papel en la expresión de la diferenciación adipocitaria. Estudios en humanos y modelos murinos han demostrado que por sí mismo induce la adipogénesis y a su vez, la expresión de miR-143 aumenta durante la adipogénesis y favorece la acumulación de triglicéridos. Por otro lado, cuando se inhibe su expresión en preadipocitos subcutáneos primarios, se suprimen los marcadores adipogénicos como el transportador de glucosa sensible a la insulina (GLUT4), el factor de diferenciación PPAR- γ 2 o la acumulación de triglicéridos (38).

3.4. PRINCIPALES miARN ANTI-ADIPOGÉNICOS

3.4.1. Familia Let-7

Fue la primera familia de miARN descubierta en humanos y está formada por 11 miembros. Está implicada en el control de muchos genes y por tanto influye en multitud de procesos fisiológicos como la pluripotencia, la diferenciación, la tumorigénesis o la transición epitelio-mesénquima. Recientemente se le ha atribuido también un papel en

la adipogénesis, demostrando que su expresión ectópica en los preadipocitos inhibe la acumulación de lípidos y la expresión de marcadores genéticos de adiposidad. Asimismo, en un estudio realizado en ratones se determinó que esta familia puede actuar como protector frente a la obesidad inducida por la dieta en ratones con déficit de leptina. Todos estos descubrimientos elevan la importancia de esta familia de miARN Let-7 en la obesidad y otras enfermedades derivadas (38).

3.4.2. Familia miR-27a/b

Es una de las familias de miARN mejor relacionadas con la diferenciación adipogénica. Según un estudio de microarrays de miARN hecho en adipocitos de ratón se determinó que la sobreexpresión de miR-27 inhibe fuerte y específicamente la diferenciación adipogénica bloqueando la expresión de PPAR y $C/EBP\alpha$. Asimismo en ratones obesos se evidenció una elevación de estos factores y una disminución de la expresión de miR27a/b (38,41).

Por otra parte, miR-27 se ha relacionado con otras enfermedades metabólicas. En sujetos con obesidad mórbida se encuentra elevado en comparación con los sujetos delgados, previene la aterosclerosis suprimiendo la acumulación de lípidos y la respuesta inflamatoria (38).

3.4.3. miR-33

La familia miR-33 está formada por miR-33a y miR-33b y se cree que tiene un papel importante en la adipogénesis y en el metabolismo lipídico. miR-33b disminuye la proliferación de preadipocitos, su diferenciación y reduce la formación de gotas lipídicas (38).

3.5. MICROARN EN OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

En la literatura hay numerosos estudios que relacionan los cambios en el patrón de expresión de miARNs con la obesidad, tanto en modelos animales como en pacientes humanos con sobrepeso. Los miARNs sobreexpresados en el tejido adiposo obeso actúan sobre los órganos metabólicamente más importantes del organismo modificando la fisiología celular y alterando procesos como la señalización de la insulina, la metainflamación, la adipogénesis o la lipogénesis (35).

Así por ejemplo se ha demostrado que el miR-143 se encuentra elevado en ratones obesos y su sobreexpresión se relaciona con aumento de los factores PPAR γ y aP24, ambos marcadores de la diferenciación adipogénica (37).

En la misma línea se encuentra el miR-519d, relacionándose su sobreexpresión en el tejido adiposo subcutáneo con obesidad severa. Se cree que puede favorecer la hipertrofia de los adipocitos y el aumento de la masa de tejido adiposo en humanos obesos. Sin embargo, actualmente ningún estudio ha confirmado su relación con la adipogénesis (37).

El miR-150 está regulado al alza en el tejido adiposo subcutáneo y se sabe que su diana de actuación es PPAR α . En contraparte está miR-659 que se encuentra regulado a la baja en el tejido adiposo subcutáneo (37).

En el síndrome metabólico los miARNs están relacionados fundamentalmente con la modulación de la respuesta inmune, actuando sobre la polarización de los macrófagos del tejido adiposo, así como con la función de las células β del páncreas y con la vía de señalización de la insulina (35). Así por ejemplo se ha demostrado que el miR-14 suprime el metabolismo lipídico actuando sobre la vía MAPK (35). El miR-221/222 es otro de los microARN que se encuentra regulado al alza en las personas con obesidad y síndrome metabólico (38). En ratones diabéticos se ha visto que la sobreexpresión de miR-200 en los islotes pancreáticos actúa favoreciendo la muerte celular y con ello disfunción en la secreción de insulina. Así mismo, la sobreexpresión de miR-7 deteriora la exocitosis de insulina por las células β -pancreáticas en ratones obesos (35). Por último, en ratones sometidos a dietas altas en grasa, el descenso de miR-223 se ha relacionado con la alteración fenotípica de macrófagos proinflamatorios y la producción de citocinas inflamatorias como IL-6, IL-1 y TNF- α (35).

Una cuestión que también ha generado mucho interés en la investigación son los miR circulantes o extracelulares. Se ha visto que podemos encontrar distintas entidades de miARN en suero y plasma tanto en cáncer como en otras enfermedades crónicas, con lo cual podría ser interesante su utilidad como marcadores diagnósticos de enfermedades. Los miARN extracelulares los podemos encontrar en plasma en pequeñas vesículas denominadas exosomas, en microvesículas o unidos a proteínas, con lo que evita ser degradado (37). Los miARNs circulantes pueden proceder de prácticamente cualquier tejido. Sin embargo, en ratones se ha visto que la mayor parte de ellos se producen en el tejido adiposo (3) y modifican la actividad metabólica de los órganos receptores (figura 11).

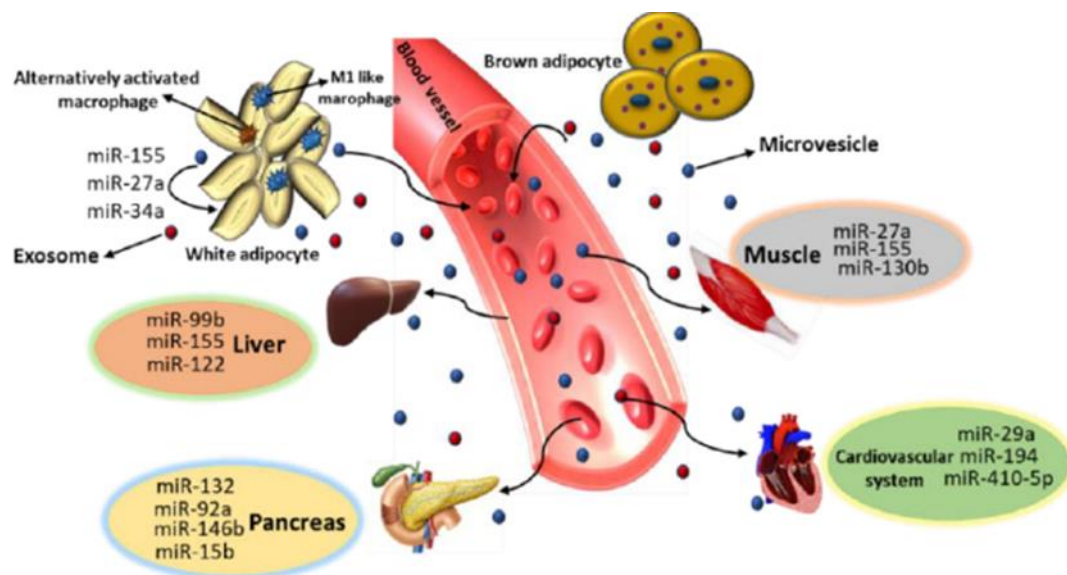


Figura 11. Relación entre los microARNs exosomales procedentes del tejido adiposo y los órganos receptores. Tanto las microvesículas como los exosomas procedentes del tejido adiposo contienen microARNs que son captados por diferentes órganos y que regulan y/o alteran su funcionamiento (42).

4. EXOSOMAS Y TEJIDO ADIPOSO

4.1. EXOSOMAS: DEFINICIÓN Y TIPOS

Las células eucariotas en su inmensa mayoría liberan una serie de vesículas extracelulares (EV) que componen un sistema altamente avanzado y conservado de comunicación intercelular, que permite intercambiar en forma de lípidos, ácidos nucleicos y proteínas información con otras células. Según el tamaño, la función y la biogénesis de estas EV, se ha logrado establecer una clasificación que permite entender un poco mejor su utilidad (43,44). Hasta hace muy poco la clasificación más aceptada de las vesículas extracelulares era, exosomas (30-200 nm), microvesículas (100-1000 nm) y cuerpos apoptóticos (> 1000 nm), pero en 2018 la Sociedad Internacional de Vesículas Extracelulares publicó una declaración que amplía lo que conocíamos hasta ahora y que plantea que los subtipos deben definirse por características físicas y bioquímicas y / o condiciones / origen (13).

En este trabajo resulta de nuestro interés centrarnos en la definición de exosomas y sus funciones en el organismo humano.

Los exosomas son uno de los diferentes tipos de vesículas extracelulares secretadas por las células. Son el resultado de un largo proceso intracitoplasmático, que se inicia con la invaginación de la membrana extracelular, formándose así una estructura que presenta una membrana bicapa que es producida por casi todas las células del organismo encontrándose así en la mayoría de los fluidos biológicos (sangre, orina, saliva y leche materna) y se someten a un servicio de empaquetamiento, de modo que como muestra la **figura 12** los exosomas pueden tener en su interior proteínas, ADN, ARNm, microARN, ARNnc largo y ARN circular específicos de la célula de origen, característica que le permite cumplir un papel vital en procesos fisiológicos como la angiogénesis o el crecimiento o patológicos como la metástasis (13,43).

Como podemos ver en **la figura 12**, los exosomas una vez expulsados son captados por las células receptoras, a través de diferentes mecanismos, que van desde fagocitosis o endocitosis, hasta una fusión de su membrana directamente con la membrana plasmática receptora para hacer entrega de su contenido en el citosol y de esta forma reprogramar a la célula receptora (45).

Todas estas características que poseen los exosomas, han llevado a que varios investigadores, impulsados por la necesidad de encontrar biomarcadores accesibles y mínimamente invasivos, planteen la posibilidad de que sean los exosomas la solución y no solo como biomarcadores sino como posibles fuentes terapéuticas en enfermedades con una elevada prevalencia y mortalidad como el cáncer (43). En el cáncer concretamente, los exosomas actúan en prácticamente todas las fases de la tumorigénesis. A través de la modulación y la reestructuración del microambiente celular, son capaces de generar un nicho metastásico, mientras que por otro lado atenúa las respuestas inmunes tumorales (46). Además, la producción celular de exosomas, aumenta considerablemente en comparación con las células sanas (43).

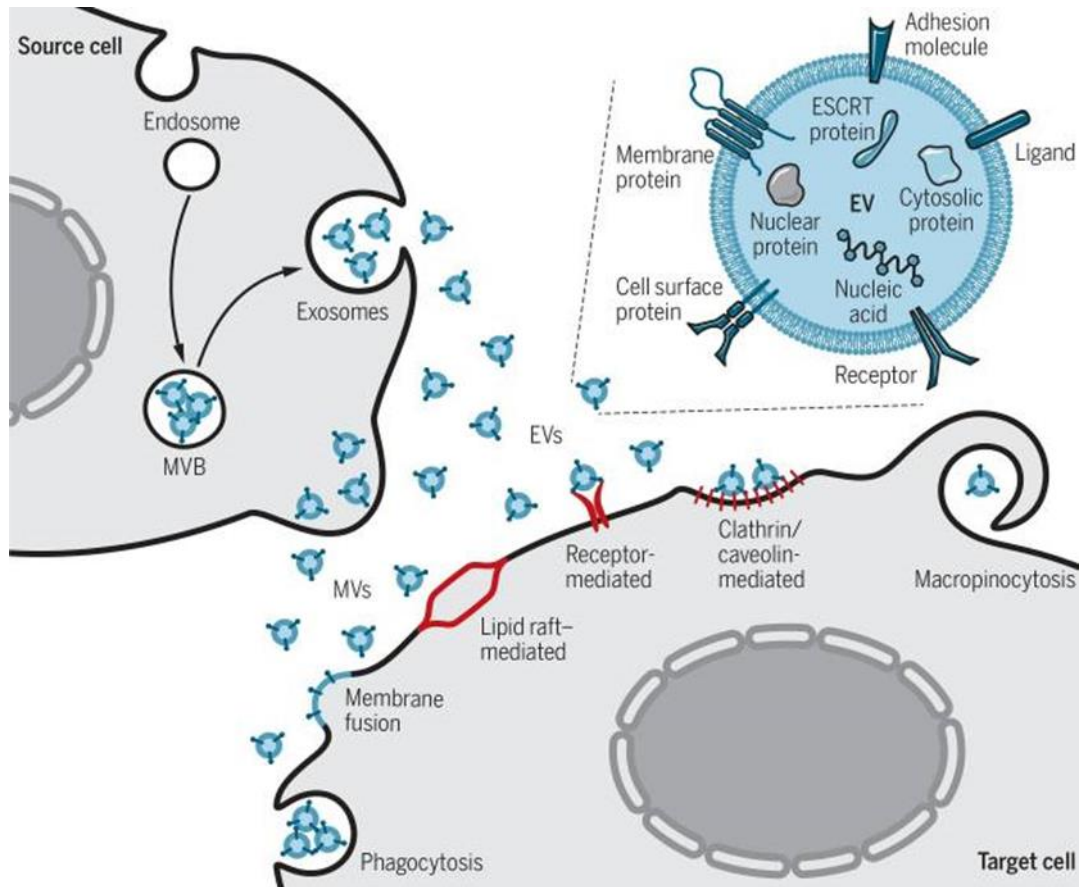


Figura 12. Biogénesis de los exosomas y en una ampliación de su contenido podemos ver que en su interior hay ácidos nucleicos, proteínas, ADN ARN, De este mismo modo podemos ver cómo es empleado por las células para establecer una comunicación entre ellas (47).

4.2. EXOSOMAS DERIVADOS DEL TEJIDO ADIPOSO: UNA NUEVA ADIPOCINA EN LA DIABETES ASOCIADA A LA OBESIDAD

En el tejido adiposo los exosomas han supuesto una nueva forma de función endocrina y paracrina regulando procesos celulares tanto locales como distantes, razón por la cual, actualmente se consideran reguladores importantes del metabolismo. Las células del tejido adiposo liberan exosomas de forma constitutiva, sin embargo, los cambios fisiopatológicos son capaces de modular la biogénesis y la liberación de estas vesículas e intervenir en el empaquetamiento de proteínas y miARNs seleccionados en función del objetivo que se persiga (48).

Se sabe que los tres tipos celulares de tejido adiposo tienen la capacidad de producir vesículas extracelulares con carga variable que dirigen a los diferentes grupos celulares con el objetivo de regular su actividad (48).

En el tejido adiposo blanco un estudio que marcó un antes y un después en la comunicación a través de vesículas extracelulares en los adipocitos, fue el realizado en 2018 en ratones por Crewe y colaboradores, que demostraron que las células adiposas blancas se comunicaban con las células endoteliales residentes a través del mecanismo

de EV. También se demostró que tal secreción está relacionada con el estado metabólico del animal y que el estado nutricional influye en la carga de estas vesículas. Las células del tejido adiposo blanco también son capaces de interactuar con otras células residentes en el estroma vascular, como es el caso de los macrófagos y que analizaremos detenidamente más adelante por su estrecha relación con el desarrollo de la resistencia a insulina. Otra cuestión que influye en la composición de los exosomas del tejido adiposo blanco es la región o el depósito de tejido del que se originen. Los exosomas derivados del tejido adiposo visceral se ha relacionado con resistencia a insulina en hígados humanos y en tejido muscular. Estas EV provenientes del tejido adiposo visceral son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y actuar sobre el hipotálamo, produciendo un aumento de apetito y por consiguiente del peso corporal mientras que las EV derivadas del tejido adiposo subcutáneo se ha relacionado con bajo riesgo (48).

El tejido adiposo marrón, como sabemos se caracteriza por una alta actividad metabólica, que involucra una alta proporción de mitocondrias y que tiene un papel primordial en la termogénesis y en la salud metabólica. Pese a que el conocimiento sobre la función endocrina del tejido adiposo es más limitado respecto al tejido adiposo blanco, se ha visto que su activación produce cambios destacables en el número de EV liberados. Un ejemplo de ello es lo que sucede en las células humanas, las cuales después de la termogénesis inducida por el frío, aumentan nueve veces el número de EV. Hecho que pudiera sugerir la participación imprescindible de estas vesículas en una de las principales funciones del tejido adiposo marrón y abre un paréntesis interesante en la posibilidad de inducir la activación de las células del tejido adiposo como posible tratamiento de la obesidad (48). A modo de ejemplo, en un estudio en ratones se vio que las EV del tejido adiposo marrón provenientes de secciones ex vivo produjeron un efecto beneficioso en ratones alimentados con dieta alta en lípidos, disminuyendo el peso corporal, la glucosa en sangre y la esteatosis hepática (49).

Por su parte las células del tejido adiposo beige al igual que los dos tipos anteriores también producen EV, y al igual que el tejido adiposo marrón, aumenta su secreción cuando se activa. Estas vesículas del tejido beige contienen factores que protegen de la diabetes y cuando se administran a los adipocitos blancos potencian su sensibilidad insulínica y la absorción de glucosa (48).

Como hemos venido analizando, la obesidad es uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de la DM2. La producción de adipocinas genera el ambiente propicio para el desarrollo de resistencia a insulina, antesala sin ecuanime de la diabetes mellitus tipo 2. El tejido adiposo obeso, se caracteriza además por la producción exagerada de exosomas de baja calidad, respecto al tejido adiposo en personas con normopeso. Un estudio realizado en ratones demostró que los exosomas derivados del tejido adiposo blanco de ratones obesos eran capaces de producir intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina al inducir el reclutamiento de macrófagos y su transformación proinflamatoria en el tejido adiposo. Por otra parte, en los seres humanos se demostró que los exosomas eran capaces de desencadenar la transformación de monocitos primarios a macrófagos del tejido adiposo. Mientras que los exosomas producidos por los macrófagos del tejido adiposo también actúan sobre los adipocitos alterando el estado metabólico y generando un ambiente proinflamatorio (45).

Con todo esto queda expuesto que existe una amplia red de comunicación interorgánica que relaciona al tejido adiposo con órganos primordiales en la regulación de la insulina, como lo son el hígado y el músculo. Específicamente en la DM2 los exosomas originados en el tejido adiposo en combinación con otros factores de origen adiposo circulan por el organismo para ejercer su acción en órganos distales y promover la progresión de la diabetes mellitus tipo 2 (45) (**figura 13**).

Se cree que el mecanismo a través del cual los exosomas adiposos desempeñan su función de regulación es a través de la transferencia de cargas mediante los miARNs que lleva en su interior. No han sido pocos los que han investigado sobre este tema y han visto cientos de miARNs como posibles candidatos a ser responsables de la mayoría de los cambios que se producen(45).

Por otro lado, en un estudio realizado en ratones obesos destacó la sobreexpresión en exosomas derivados de macrófagos del tejido adiposo de miR-155. Otro miARN descubierto recientemente como miembro importante en la etiopatogenia de la obesidad y la diabetes es el miR27a porque los exosomas que sobreexpresan miR27a producen una regulación a la baja de la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético mediante la supresión de PPAR γ (45).

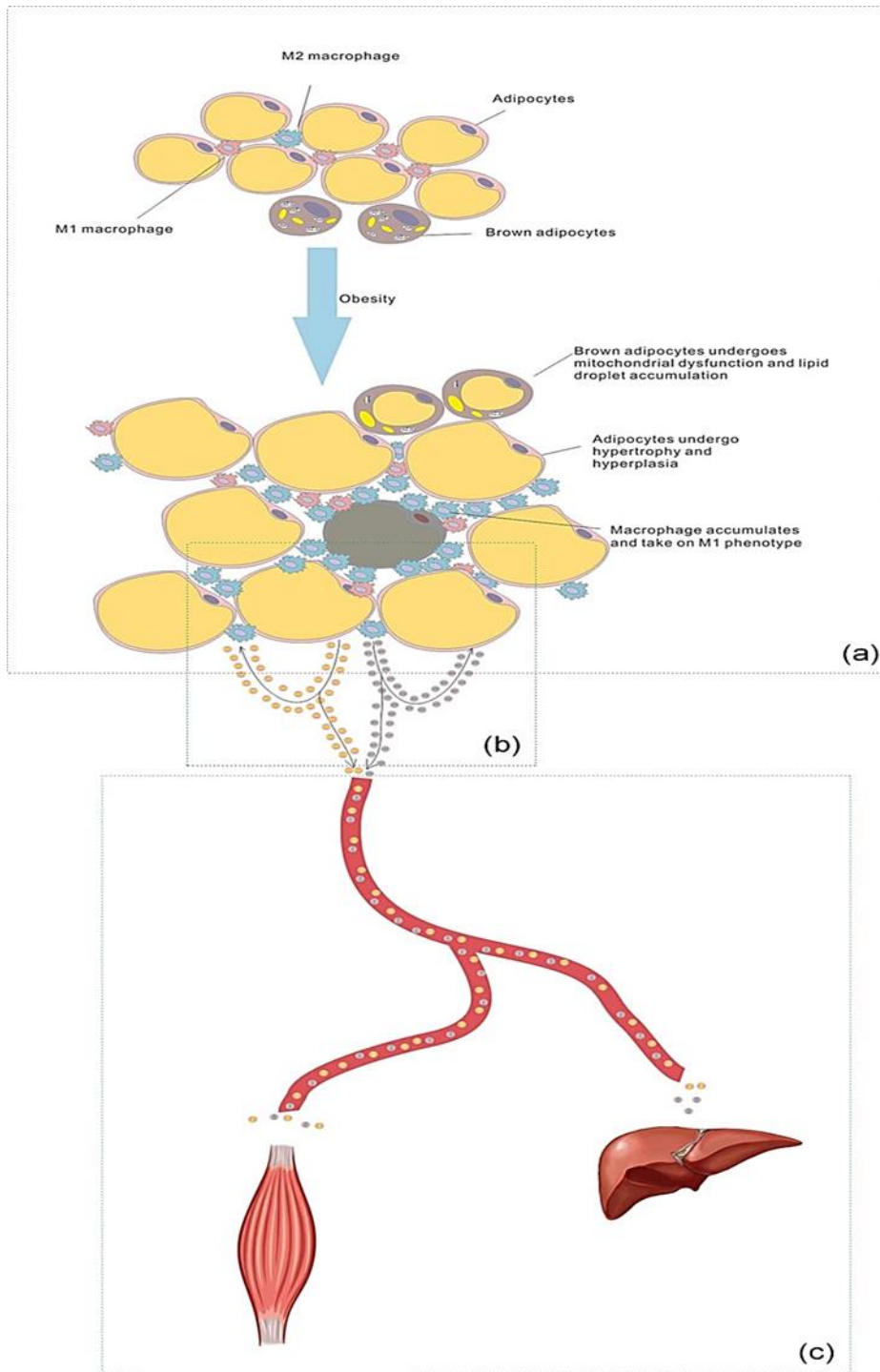


Figura 13. Papel de los exosomas del tejido adiposo en la patogenia de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. (a) Hipertrofia y aumento de los macrófagos M1 en el tejido adiposo de un paciente obeso; **(b)** Liberación de exosomas procedentes de macrófagos proinflamatorios del tejido adiposo que alteran el funcionamiento de los órganos primordiales en la regulación de la insulina, como el hígado y el músculo **(c)**. ATM: adipose tissue macrophages; T2DM: type 2 diabetes mellitus; WAT: white adipose tissue (50).

4.3. MICROARNs EXTRACELULARES COMO BIOMARCADORES DE ENFERMEDAD

Se denomina miRs extracelulares o circulantes a los miARNs que encontramos en los fluidos biológicos. Descritos por primera vez en 2008, los miRs circulantes han abierto un debate sobre su funcionalidad y origen. En el punto 3.5 introducíamos su concepto, y hablamos sobre el mecanismo que suelen utilizar para circular por el organismo. Como se muestra en la **figura 14**, circulan fundamentalmente contenidos en el interior de exosomas, aunque se pueden ver también en microvesículas, unidos su argonauta o a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (3,51).

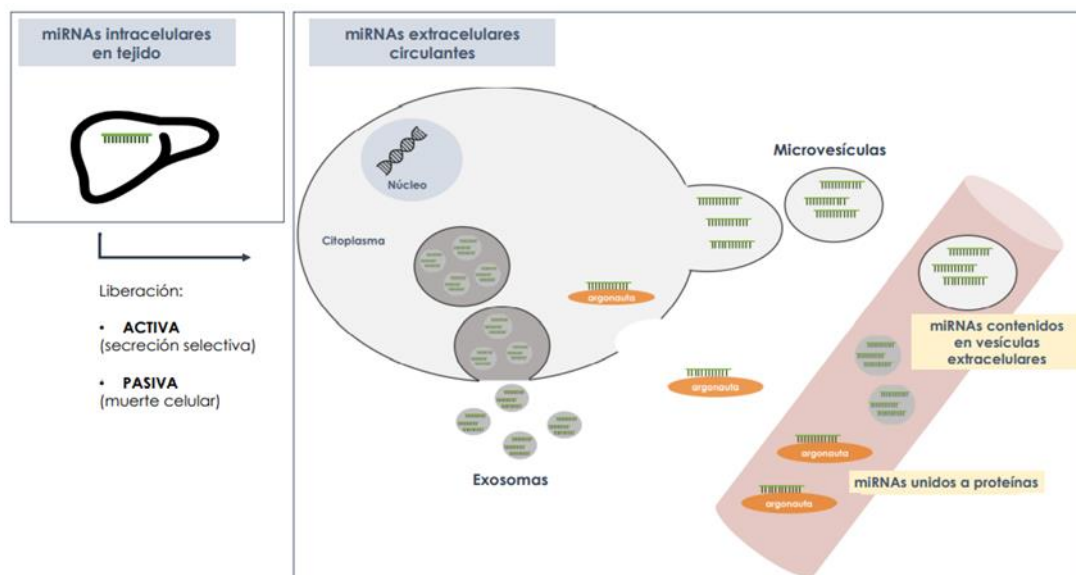


Figura 14. Mecanismos de circulación de los miARNs extracelulares en los fluidos biológicos. Una vez liberados por las células que los producen pueden estar contenidos en el interior de vesículas extracelulares o unidos a proteínas (51).

Por su parte se considera biomarcador o marcador biológico a toda sustancia cuya detección en sangre, u otros líquidos o tejidos del organismo, se relacione con la presencia de un proceso normal o anormal, de una enfermedad o afección. Resulta imprescindible encontrar biomarcadores informativos para entender la fisiopatología de las diferentes enfermedades y sobre todo para el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas (51).

La ubicuidad de los miRs circulantes y la resistencia a la degradación que le confieren fundamentalmente las vesículas extracelulares que los contienen, unido la estrecha relación que existe entre su alteración frente a determinadas patologías, los convierte en biomarcadores ideales tanto para el diagnóstico como para el pronóstico de enfermedades, así como predictores de respuesta a fármacos. Es tal la conservación que presentan, que pueden permanecer viables varios días en el ambiente. Otra de las características a destacar en los miARN circulantes como biomarcadores, radica en la facilidad para ser detectados por métodos como la PCR. Esto puede considerarse una ventaja en comparación con los biomarcadores sanguíneos basados en proteínas, cuya medición se puede ver obstaculiza por la cantidad de proteínas en sangre (51).

En referencia al tema que nos ocupa, en la obesidad se ha visto que existen diferencias entre el perfil de miARNs circulantes en comparación con los pacientes de peso normal. En la búsqueda para identificar miARNs como biomarcadores de pérdida de peso, se ha identificado sobreexpresión de miARNs específicos en células mononucleares de sangre periférica en pacientes sometidos a una dieta restringida en energía de 8 semanas. Este estudio mostró un aumento de 7 miARNs (miR-130a-3p, miR-142-5p, miR-144-5p, miR-15a-5p, miR-22-3p, miR-221-3p y miR-29c-3p) en los pacientes que respondieron a la dieta baja en grasas, en comparación con los pacientes no respondedores. Estos 7 miARNs, en general se relacionan con procesos metabólicos tan importantes como es la regulación de la glucosa y los lípidos, en el desarrollo adipogénico y la fisiología del adipocito (52).

Según un estudio realizado por Ortega y colaboradores, los pacientes con obesidad mórbida presentaban un notorio aumento en los valores plasmáticos de miR-140-5p, miR-142-3p y miR-222, frente a la disminución de miR-532-5p, miR-125b, miR-130b, miR-221, miR-15a, miR-423-5p y miR-520c-3p. Mientras que la pérdida de peso secundaria a cirugía bariátrica en estos pacientes producía un descenso en los valores plasmáticos de miR-140-5p, miR-122, miR-193a-5p y miR-16-1 y un aumento de miR-221 y miR-199a-3p (24). Un estudio sobre obesidad infantil y pacientes adultos con DM2, se vio que miR-486, miR-146b y miR-15b se encontraban marcadamente elevados, lo que sugiere que estos miARNs podrían predecir el riesgo de desarrollar en DM2 en el futuro en los niños con obesidad (3).

Recientemente se ha visto que la presencia de niveles elevados de miR-122 en sujetos jóvenes se asocia significativamente con presencia de obesidad y resistencia a la insulina. Además, miR-122 y miR-199a en la obesidad infantil, se han identificado como biomarcadores de esteatosis hepática no alcohólica, correlacionándose directamente proporcional con el IMC y los niveles de transaminasas (3).

En cuanto al síndrome metabólico, en un estudio realizado en 256 personas con diabetes mellitus y síndrome metabólico, la búsqueda en sangre periférica de miARNs exosomales, determinó aumentados los niveles de miR-150, miR-192, miR-27a, miR-320a, miR-375 (3).

5. PERSPECTIVA TERAPÉUTICA

5.1. TERAPIA CON EXOSOMAS

En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios que pretenden esclarecer el papel de las vesículas extracelulares, fundamentalmente de los exosomas en la citoterapia regenerativa, pese a que todavía queda mucho estudio por delante, se ha abierto una atractiva solución a tantas enfermedades que azotan al ser humano (53).

Las terapias con exosomas se recogen dentro del grupo de terapias biológicas y se emplean para inducir la regeneración morfológica vascular, celular o tisular. Es un tratamiento autólogo que utiliza los factores de transcripción genética no codificantes contenidos en las vesículas extracelulares, obtenidas a partir de células madre mesenquimales o hematopoyéticas del propio paciente (54).

Los exosomas empleados en la citoterapia se pueden obtener por punción venosa (sangre), punción para toma de biopsia (médula ósea) y muestras de tejido adiposo mediante punción aspiración en zona lumbar (54).

La terapia con exosomas derivados de las Células Madre Mesenquimales (MSC), son superiores a las terapias convencionales con las MSC debido a la menor probabilidad de inducir el desarrollo de tumores, su carácter no inmunogénico disminuye el riesgo de rechazo y toxicidad (54,55). Además, se puede administrar en combinación con otros tratamientos como implantes, cirugías o fármacos. Todo esto le confiere la característica de seguridad y eficacia que se necesita en la medicina del siglo XXI, con efectos secundarios mínimos en función de la vía de administración y patología que se trate (54).

Con la terapia exosómica se persigue conseguir estabilizar el cuadro clínico, disminuir la sintomatología y/o cuadro clínico del paciente con la menor dosis de fármacos posible (54). Existen una serie de enfermedades que pueden ser tratadas con terapias exosómicas como la enfermedad cerebrovascular, infarto del miocardio, insuficiencia renal, diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia hepática, enfermedades degenerativas como la artrosis, procesos neurodegenerativos o úlceras cutáneas. También se pueden emplear en lesiones traumáticas y deportivas, tanto ligamentosa, tendinosas y musculares, como óseas (54) (**figura 15**).

Otra de las particularidades de la terapia con exosomas, es que son personalizados, yendo mucho más allá que el simple hecho de administrar células madre, sino que puede incluir factores de crecimiento plasmáticos, factores de transcripción genética no codificantes o ingeniería tisular. Además, se pueden administrar en cualquier etapa de la enfermedad, aunque se sabe que se obtiene mejores resultados en las enfermedades con poco tiempo de evolución y menor severidad del cuadro clínico (54).

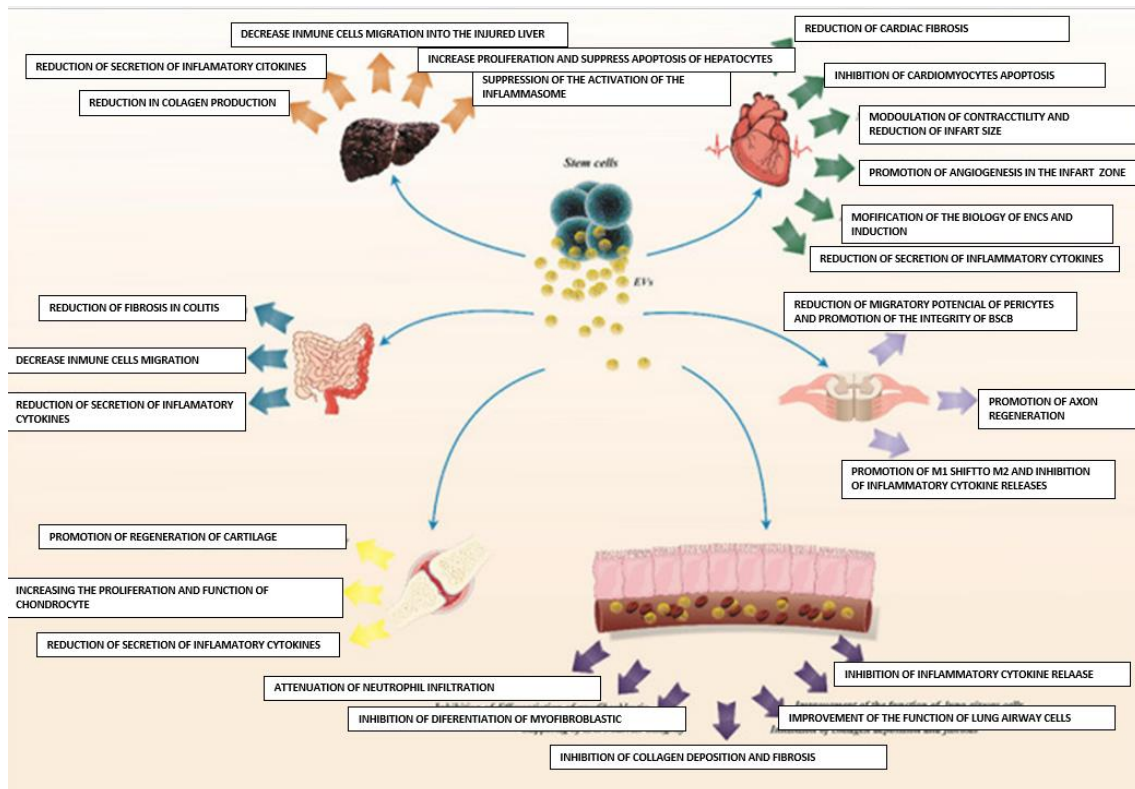


Figura 15. Papel de los exosomas en la regeneración celular y tisular en diferentes tejidos. Versión modificada (56).

Debido al riesgo que supone la obesidad en la resistencia a la insulina y el desarrollo de DM2, se realizó recientemente un estudio en ratones sometidos a dieta alta en grasas. Dicho estudio mostró que los exosomas derivados del tejido adiposo marrón, producían disminución de la glucemia y del peso corporal. Además, aumentaron el consumo de oxígeno en las células y mejoraron la función cardíaca (57).

Otro estudio realizado en ratones mostró que los macrófagos inducidos por elevación de glucosa liberaban exosomas enriquecidos en miR-210. Estos exosomas eran capaces de deteriorar la absorción de glucosa, porque miR-210 interfiere en el funcionamiento del complejo IV (CIV) mitocondrial y suprime la expresión de la subunidad 4 (NDUFA4) de la NADH deshidrogenasa ubiquinona 1 alfa en los adipocitos. Bloquear la expresión de miR-210 podría favorecer la absorción de glucosa y la actividad del complejo CIV mitocondrial en los adipocitos, acción que podría prevenir el desarrollo de obesidad diabética (58).

Los exosomas derivados de MSC actúan sobre la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) que estimula la autofagia y con ello la absorción de glucosa y el metabolismo de los lípidos, con lo cual podría ser útil en tratamiento de la diabetes mellitus al disminuir la glucemia. Otro experimento realizado en modelos animales mostró que los exosomas derivados de MSC podrían ser útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo I porque inducen la regeneración de las células beta del páncreas y mejoran la liberación de insulina (57).

En otras patologías también se han realizado estudios prometedores en relación con la terapia con exosomas. Tal es el caso de las lesiones miocárdicas. En un modelo de

ratones con lesiones isquémicas, se demostró que los exosomas derivados de MSC reducían el tamaño de la zona infartada. Se cree que estas vesículas podrían mejorar la función cardíaca actuando sobre la vía de la quinasa AKT, quien parece desempeñar un papel cardioprotector, con lo que consigue mejorar parcialmente la lesión por isquemia-reperfusión (56).

En la médula espinal los exosomas derivados de MSC de la médula ósea aumentan la supervivencia de las neuronas, mejoran los procesos regenerativos y la función motora. En un modelo animal con lesión de la medula espinal, la administración de exosomas con miR-133b ha potenciado la recuperación de la función de las extremidades posteriores, además de disminuir el tamaño de la lesión, estimular los procesos regenerativos y proteger las neuronas (56).

En la enfermedad Inflamatoria Intestinal se ha demostrado que los exosomas alivian su curso porque aumentan el nivel de IL-10, a la vez que disminuye los niveles de TNF- α , IL-1 β , IL-6, iNOS e IL-7. Además, el tratamiento con exosomas, disminuye la necesidad de infiltración de macrófagos en el colon (56).

En enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, también se ha valorado los efectos beneficiosos de los exosomas derivados de las MSC de Médula Ósea (BM-MS) y se ha demostrado en modelos animales la mejoría de ciertas anomalías neurológicas secundarias a esta patología. Los exosomas provenientes de MSC normóxicas se han asociado con disminución de TNF- α e IL-1 β y mejora cuantitativamente a IL-4 e IL-10, trayendo como consecuencia la mejora el déficit cognitivo y de memoria, además de disminuir las placas y la cantidad de beta amiloide en el cerebro (56).

En la fibrosis hepática existe una disminución de los niveles de miR-122 en las células hepáticas estrelladas transactivadas. Los exosomas derivados de MSC del tejido adiposo, se han empleado en la regulación al alza de miR-122. El aumento de este miARN disminuye la síntesis de colágeno y la síntesis de matriz extracelular, disminuyendo así el grado de fibrosis. Además, se ha visto en un estudio realizado en ratas, que puede ser útil en el tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante, disminuyendo la mortalidad y los daños hepáticos (56).

5.2. MICROARN COMO MARCADORES DE OBESIDAD

Como hemos explicado los miARNs desempeñan un papel clave en la diferenciación adiposa, el metabolismo de lípidos, la integración metabólica, la resistencia a la insulina y la regulación del apetito. Razón que justifica, que la desregulación de los mismo favorezca el desarrollo obesidad. Las investigaciones recientes se han centrado en descifrar el perfil de miARNs derivados del tejido adiposo en pacientes obesos. La **tabla 2** resume los principales miARNs modulados en la obesidad, su gen diana y su funcionalidad (59).

Klötting y colaboradores realizaron un estudio en sujetos obesos que expresaban los mismos 106 miARNs tanto en tejido omental, como tejido subcutáneo, justificando la posibilidad de un origen común en el desarrollo de ambos tejidos. En 16 miARN se detectaron diferencias en los niveles de expresión, destacando miR-17-5p, miR-132, miR-99a, miR-134, miR-181a, miR-145 y miR-197, que desempeñan un papel interesante

en elementos metabólicos claves de la obesidad y el metabolismo de la glucosa, como la hemoglobina glicosilada, los niveles de glucosa plasmática, de leptina, adiponectina e interleucina 6, así como el área de grasa visceral, que como ya se ha comentado es la más aterogénica del organismo (59).

Por su parte Ortega y colaboradores en un estudio realizado en mujeres, detectaron que existía una expresión diferencial en el tejido adiposo subcutáneo de 50 miARN en función de si existía o no sobrepeso. Así las pacientes obesas presentaban una disminución en la expresión de miR-185, miR-139-5p, miR-484 y miR-130b en comparación con las mujeres con normopeso. Por el contrario, los niveles de miR-99a, miR-1229, miR-125b, miR-221 y miR-199a-5 estaban aumentados en las pacientes obesas. En este mismo estudio incluían pacientes obesas y diagnosticadas de diabetes, en las que vieron valores elevados de miR-1229, miR-199a-5p, miR-221 y miR-125b y disminución en la expresión de miR-K12-7, miR-484 y miR-130b en comparación con las pacientes de peso normal. Al comparar las pacientes obesas con diabetes y sin diabetes, el único miARN con expresión diferente fue miR-30a. Además, en la adipogénesis in vitro, se vio que se correlacionaban con la expresión de factores lipogénicos claves, corroborando el papel de los miARNs en la obesidad y las complicaciones secundarias a esta (59).

La elevación de miR-221 en el tejido adiposo subcutáneo se ha relacionado con el desencadenamiento de resistencia a la insulina y por tanto con la obesidad, porque disminuye la expresión del receptor 1 de adiponectina y al factor de transcripción ETS1, que favorecen la sensibilidad a la insulina y la angiogénesis respectivamente (59).

Por otra parte, los miARN circulantes también varían en las enfermedades asociadas a la obesidad como es el caso del síndrome metabólico. Así niveles elevados de miR-197, miR-23 y miR-509-5p se han asociado con un mayor índice de masa corporal, mientras que miR-130a y miR-195 se asocian al aumento de la presión sanguínea. Además, los pacientes con síndrome metabólico presentan sobreexpresión de let-7g y miR-221, ambos relacionados con el metabolismo de la glucosa. Resulta interesante la relación de estos con el sexo, la elevación de let-7g únicamente en mujeres se asocia con descenso de colesterol HDL y la presión sanguínea (59).

En la obesidad severa, una publicación reciente de Ortega y colaboradores demostró la sobreexpresión de miR-140-5p, miR-142-3p y miR-222, y la disminución de miR-532-5p, miR-125b, miR-130b, miR-221, miR-15a, miR-423-5p y miR-520c-3p. Además, tres de estos miARN (miR-15a, miR-520c-3p y miR-423-5p), se encontraron únicamente en individuos del sexo masculinos con obesidad mórbida (59).

Otro estudio realizado para comparar el perfil de miARN en suero de pacientes obesos, pacientes diabéticos sin obesidad y pacientes diabéticos obesos, determinó que existen tres miARNs específicos de la obesidad, el aumento de miR-138 y miR-376a, y la disminución de miR-15b, actuando como una poderosa herramienta predictiva de obesidad (60).

<i>miRNA incrementados en obesidad</i>		
<i>miRNA</i>	<i>Gen blanco</i>	<i>Función asociada</i>
miR-99a	IGF1R, MTOR	Regula la actividad mitogénica y supervivencia celular
miR-1229	HIST1H3A, TIA1	Apoptosis
miR-125b	EIF4EBP1	Promueve la traducción
miR-221	Familia BCL	Homeostasis de la glucosa
miR-24	CDK4, CCNA2	Ciclo celular
miR-199a-5	IKBKB	Respuesta inmune
miR-222	STAT5A, CDKN1B	Secreción de insulina
miR-138	IGF1R	Adipogénesis y función pancreática
miR-376a		
miR-140-5p	HDAC4, ADCY9	Ciclo celular, transcripción
miR-142-3p		
miR-146a/b	CXCR4, TLR2	Movilización hematopoyética
miR-411	ASS1	Síntesis de aminoácidos
miR-223	MEF2C	Desarrollo vascular, eritropoyesis
Let-7	TGFBR1, BDNF	Homeostasis de la glucosa
<i>miRNA disminuidos en obesidad</i>		
<i>miRNA</i>	<i>Gen blanco</i>	<i>Función asociada</i>
miR-185	RHOA, CD42	Morfología, migración, endocitosis y ciclo celular
miR-139-5p	IGF1R	Adipogénesis, gluconeogénesis
miR-484	FIS1	Actividad mitocondrial
miR-130b	PPARG	Metabolismo de la glucosa y ácidos grasos
miR-15b	BCL2	Adipogénesis, apoptosis
miR-532-5p	RUNX3, EIF4EBP1	Adipogénesis, diferenciación mesenquimal
miR-125b		
miR-423-5p	RABAC1	Transporte de lípidos y ciclo celular
miR-520c-3p	MTOR, SIRT1	Metabolismo de la insulina
miR-155		
Los genes blancos indicados corresponden a blancos validados en humanos de acuerdo con la base de datos miRtarBase (http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/). Los miRNA mostrados en azul indican aquellos que disminuyeron en pacientes tratados con cirugía bariátrica.		

Tabla 2. Principales miARNs modulados en la obesidad, la diana sobre la que actúan y la función que desempeña (59).

5.3. APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS MICROARN

Con el estudio y el descubrimiento de las múltiples funciones de los miARNs se ha abierto una línea de investigación fundamentada en la posibilidad de utilizarlos como líneas terapéuticas, acción que se hizo posible en 2018 cuando la FDA aprobó el primer medicamento basado en ARN para enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer o Parkinson (42). Las terapias basadas en miARN se clasifican en miRs imitadores (mimics) e inhibidores miARNs (anti-miRs), que pueden ser empleados en problemas neurodegenerativos, enfermedades autoinmunes, síndrome metabólico y cáncer (3,42).

En el caso de la obesidad, aunque se sabe que existen varios miRs con implicación terapéutica, hoy en día solo dos han llegado a fase I de ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: los anti-miR-103 y anti-miR-107. En un estudio realizado en ratones se determinó que la transferencia de exosomas con imitaciones artificiales de miR-192, miR122, miR-27a-3p y miR-27b-3 y sobreexpresados en ratones obesos, a un ratón con peso y dieta normal inducía resistencia a la insulina. Además, el bloqueo de miR-143-3p mediante la inyección de anti-miR-143-3p en ratones actúa sobre el factor

de crecimiento similar a la insulina 2 y evita que se produzca resistencia a la insulina secundaria a la obesidad. Por otra parte, miR-27 y miR-34 se encuentran elevados en las personas con obesidad. Se sabe que ambos intervienen en la adipogénesis del tejido adiposo blanco inhibiéndola. Con todo ello nos podemos plantear la posibilidad de que miR-27a-3p, miR-122, miR-192, miR-143-3p, miR-155 y miR-34a también puedan actuar como objetivos terapéuticos para el síndrome metabólico y la obesidad (42).

En otra línea de investigación se vio que el miR-122 interfiere en la replicación del virus de hepatitis C (VHC) y también actúa sobre la síntesis de colesterol, esto ha hecho que el miR-122 se haya convertido en un objetivo primordial para los programas de desarrollo terapéutico basados en miARN de primera generación (36).

6. CONCLUSIONES

- La obesidad es una enfermedad con una elevada prevalencia a nivel mundial y se asocia con un mayor riesgo de desarrollar patologías de origen endocrino o cardiovascular por lo que supone un importante problema de salud pública.
- El tejido adiposo es un órgano con función energética pero también actúa como importante órgano endocrino. Secreta una gran variedad de péptidos conocidos como adipoquinas que intervienen en la regulación de procesos metabólicos o de la ingesta.
- En personas obesas es característico la inflamación crónica del tejido adiposo, que se ve sometido a la infiltración y activación de células inmunes, produciéndose cambios en el microambiente del adipocito y en la liberación de adipoquinas, siendo esta la base de la mayoría de las complicaciones asociadas.
- En el tejido adiposo los exosomas han supuesto una nueva forma de comunicación endocrina y paracrina a través de la transferencia de los microARNs que lleva en su interior, por lo que actualmente se consideran reguladores importantes del metabolismo.
- La influencia de factores medioambientales, estilos de vida o factores genéticos influyen sobre los cambios en el perfil de expresión de familias de microARN que modulan directa o indirectamente la adipogénesis, y por tanto influyen en el desarrollo de la obesidad y patologías asociadas.
- La ubicuidad de los microARN circulantes y la resistencia a la degradación que le confieren fundamentalmente las vesículas extracelulares que los contienen los convierte en biomarcadores ideales tanto para el diagnóstico como para el pronóstico de enfermedades como la obesidad o el síndrome metabólico.
- En el caso de la obesidad, aunque se sabe que existen varios microARN con implicación terapéutica, hoy en día solo dos han llegado a fase I de ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: los anti-miR-103 y anti-miR-107.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 20th ed. Vol. 2. 2019. 2837–2903 p.
2. Garduño-Espinosa J, Ávila-Montiel D, Quezada-García AG, Merelo-Arias CA, Torres-Rodríguez V, Muñoz-Hernández O. La obesidad y el genotipo ahorrador. Determinismo biológico y social versus libre albedrío. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2019 Jun 13;76(3).
3. Lozano Bartolomé J. IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE MICROARNS DESREGULADOS POR ACCIÓN DEL TNFA EN EL CONTEXTO DE LA OBESIDAD Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA. Tarragona; 2018 Feb.
4. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. Current Obesity Reports. 2015 Sep 28;4(3):363–70.
5. WHO. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2022 May 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#>
6. Ministerio de Sanidad C y BS, Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España. 2019.
7. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2014 Aug;384(9945):766–81.
8. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews. 2018 Apr 1;39(2):79–132.
9. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity. J Am Coll Cardiol. 2018 Jan;71(1):69–84.
10. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews. 2017 Aug 1;38(4):267–96.
11. González Jiménez E. Obesidad: análisis etiopatogénico y fisiopatológico. Endocrinología y Nutrición. 2013 Jan;60(1):17–24.
12. John E. Hall. Guyton and hall textbook of medical physiology. London, England: W B Saunders; 2015.
13. Novais AA, Chuffa LG de A, Zuccari DAP de C, Reiter RJ. Exosomes and Melatonin: Where Their Destinies Intersect. Vol. 12, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2021.
14. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. Cardiology Research and Practice. 2014;2014:1–21.

15. Moreno MJ, Martínez JA. El TEJIDO ADIPOSO: ÓRGANO DE ALMACENAMIENTO Y ÓRGANO SECRETOR. Navarra; 2002.
16. Brandan NC, Llanos IC, Miño CA, Piccardo AP, Ragazzoli MA, Ruiz Díaz DAN. El tejido adiposo como órgano endocrino. Universidad Nacional del Nordeste. 2008;
17. MARÍA JESÚS OBREGÓN PEREA. Papel de la termogénesis en el balance energético.
18. M^a Luisa Rodríguez de la Concepción. DIFERENCIACIÓN ADIPOCITARIA Y FACTORES REGULADORES DE LA BIOGÉNESIS MITOCONDRIAL. EFECTOS DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES. [Barcelona]: Universidad de Barcelona; 2002.
19. Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose tissue. Gaceta de México. 2020 May 7;156(2).
20. A. McGregor R, S. Choi M. microRNAs in the Regulation of Adipogenesis and Obesity. Current Molecular Medicine. 2011 Jun 1;11(4):304–16.
21. Teijeira Fernández E. RELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE ADIPOCITOQUINAS EN EL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. [Santiago de Compostela]: Universidad de Santiago de Compostela; 2010.
22. Marcela RJ. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. Revista Médica Clínica Las Condes. 2012 Mar;23(2):136–44.
23. Córdoba Pérez N, Hernández Valencia M. La Adiponectina en Diferentes Estados Metabólicos. 2008;
24. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. Nature. 2013 Apr 24;496(7446):445–55.
25. Aron-Wisnewsky J, Tordjman J, Poitou C, Darakhshan F, Hugol D, Basdevant A, et al. Human Adipose Tissue Macrophages: M1 and M2 Cell Surface Markers in Subcutaneous and Omental Depots and after Weight Loss. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009 Nov 1;94(11):4619–23.
26. Haase J, Weyer U, Immig K, Klöting N, Blüher M, Eilers J, et al. Local proliferation of macrophages in adipose tissue during obesity-induced inflammation. Diabetologia. 2014 Mar 17;57(3):562–71.
27. Klöting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2014 Dec 26;15(4):277–87.
28. AGUILERA GARCÍA CM. Obesidad, inflamación e inmunidad ¿qué relación hay? <https://blog.institutopulevanutricion.es/2021/01/26/relacion-obesidad-inflamacion-inmunidad/>. 2021.
29. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. The American Journal of Clinical Nutrition. 2007 Nov 1;86(5):1286–92.

30. Lyte JM, Gabler NK, Hollis JH. Postprandial serum endotoxin in healthy humans is modulated by dietary fat in a randomized, controlled, cross-over study. *Lipids in Health and Disease*. 2016 Dec 5;15(1):186.
31. Nguyen MTA, Favelyukis S, Nguyen AK, Reichart D, Scott PA, Jenn A, et al. A Subpopulation of Macrophages Infiltrates Hypertrophic Adipose Tissue and Is Activated by Free Fatty Acids via Toll-like Receptors 2 and 4 and JNK-dependent Pathways. *Journal of Biological Chemistry*. 2007 Nov;282(48):35279–92.
32. Ye J. Adipose Tissue Vascularization: Its Role in Chronic Inflammation. *Current Diabetes Reports*. 2011 Jun 16;11(3):203–10.
33. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2015 Dec;13(10):423–44.
34. Hernández J. TEJIDO ADIPOSO MARRÓN Y BEIGE COMO SE DISTRIBUYEN EN NUESTRO CUERPO. <https://jesebtrainer.blogspot.com/2017/01/tejido-adiposo-marron-y-beige-como-se.html>. 2017.
35. Heyn GS, Corrêa LH, Magalhães KG. The Impact of Adipose Tissue–Derived miRNAs in Metabolic Syndrome, Obesity, and Cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2020 Oct 6;11.
36. Wahid F, Shehzad A, Khan T, Kim YY. MicroRNAs: Synthesis, mechanism, function, and recent clinical trials. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2010 Nov;1803(11):1231–43.
37. A. McGregor R, S. Choi M. microRNAs in the Regulation of Adipogenesis and Obesity. *Current Molecular Medicine*. 2011 Jun 1;11(4):304–16.
38. Zaiou M, el Amri H, Bakillah A. The clinical potential of adipogenesis and obesity-related microRNAs. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018 Feb;28(2):91–111.
39. Kim YJ, Hwang SJ, Bae YC, Jung JS. MiR-21 Regulates Adipogenic Differentiation through the Modulation of TGF- β Signaling in Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Adipose Tissue. *Stem Cells*. 2009 Dec 1;27(12):3093–102.
40. Zaragosi LE, Wdziekonski B, Brigand K, Villageois P, Mari B, Waldmann R, et al. Small RNA sequencing reveals miR-642a-3p as a novel adipocyte-specific microRNA and miR-30 as a key regulator of human adipogenesis. *Genome Biology*. 2011;12(7):R64.
41. Lin Q, Gao Z, Alarcon RM, Ye J, Yun Z. A role of *miR-27* in the regulation of adipogenesis. *FEBS Journal*. 2009 Apr;276(8):2348–58.
42. Kiran S, Kumar V, Kumar S, Price RL, Singh UP. Adipocyte, Immune Cells, and miRNA Crosstalk: A Novel Regulator of Metabolic Dysfunction and Obesity. *Cells*. 2021 Apr 24;10(5):1004.
43. de la Torre Gomez C, Goreham R v., Bech Serra JJ, Nann T, Kussmann M. “Exosomics”—A Review of Biophysics, Biology and Biochemistry of Exosomes With a Focus on Human Breast Milk. *Frontiers in Genetics*. 2018 Mar 27;9.

44. Wiklander OPB, Brennan MÁ, Lötvall J, Breakefield XO, el Andaloussi S. Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles. *Science Translational Medicine*. 2019 May 15;11(492).
45. Zhang B, Yang Y, Xiang L, Zhao Z, Ye R. Adipose-derived exosomes: A novel adipokine in obesity-associated diabetes. *Journal of Cellular Physiology*. 2019 Oct 26;234(10):16692–702.
46. Tickner JA, Urquhart AJ, Stephenson SA, Richard DJ, Oâ€™Byrne KJ. Functions and Therapeutic Roles of Exosomes in Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2014 May 27;4.
47. Wiklander OPB, Brennan MÁ, Lötvall J, Breakefield XO, el Andaloussi S. Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles. *Science Translational Medicine*. 2019 May 15;11(492).
48. Bond ST, Calkin AC, Drew BG. Adipose-Derived Extracellular Vesicles: Systemic Messengers and Metabolic Regulators in Health and Disease. *Frontiers in Physiology*. 2022 Feb 23;13.
49. Zhou X, Li Z, Qi M, Zhao P, Duan Y, Yang G, et al. Brown adipose tissue-derived exosomes mitigate the metabolic syndrome in high fat diet mice. *Theranostics*. 2020;10(18):8197–210.
50. Zhang B, Yang Y, Xiang L, Zhao Z, Ye R. Adipose-derived exosomes: A novel adipokine in obesity-associated diabetes. *Journal of Cellular Physiology*. 2019 Oct 26;234(10):16692–702.
51. GARCÍA GARCÍA DE PAREDES A. PROGRAMA DE DOCTORADO: microRNAs CIRCULANTES COMO BIOMARCADORES EN CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA. [Alaclá de Henares]: Univerdiad de Alcalá; 2021.
52. Assmann TS, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez JA. Circulating adiposity-related microRNAs as predictors of the response to a low-fat diet in subjects with obesity. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020 Mar 22;24(5):2956–67.
53. Soleymani-Goloujeh M, Saberi S, Shekari F. Extracellular Vesicles in Regenerative Medicine, a Brief Review. *Modern Medical Laboratory Journal*. 2018 Jun 1;2(2):118–26.
54. Gutierrez R. Factores de crecimiento plasmáticos y factores de transcripción genética no codificantes (mRNA) CITOTERAPIA REGENERATIVA DE EXOSOMAS [Internet]. Available from: <http://www.recell.cl/testimonios/>
55. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology*. 2007 Jun 7;9(6):654–9.
56. Ghafouri-Fard S, Niazi V, Hussen BM, Omrani MD, Taheri M, Basiri A. The Emerging Role of Exosomes in the Treatment of Human Disorders With a Special Focus on Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021 Jul 7;9.
57. Ashrafizadeh M, Kumar A, Aref AR, Zarrabi A, Mostafavi E. Exosomes as Promising Nanostructures in Diabetes Mellitus: From Insulin Sensitivity to Ameliorating Diabetic Complications. *International Journal of Nanomedicine*. 2022 Mar;Volume 17:1229–53.

58. Tian F, Tang P, Sun Z, Zhang R, Zhu D, He J, et al. miR-210 in Exosomes Derived from Macrophages under High Glucose Promotes Mouse Diabetic Obesity Pathogenesis by Suppressing NDUFA4 Expression. *Journal of Diabetes Research*. 2020 Mar 19;2020:1–12.
59. Heredia-Melo L, Castañón-Sánchez C, Marchat L. Los microRNA: nuevos actores en la obesidad. . *Evidencia Médica e Investigación en Salud*. 2015 Dec 1;172–9.
60. Pescador N, Pérez-Barba M, Ibarra JM, Corbatón A, Martínez-Larrad MT, Serrano-Ríos M. Serum Circulating microRNA Profiling for Identification of Potential Type 2 Diabetes and Obesity Biomarkers. *PLoS ONE*. 2013 Oct 15;8(10):e77251.