

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **10**
Volume

Número **3**
Number




Julio-Septiembre **2002**
July-September

Artículo:




Influencia endocrina y paracrina sobre la adipogénesis

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com



Artículo de revisión

Influencia endocrina y paracrina sobre la adipogénesis

Ángel Viveros Cortés,* Hugo Laviada Molina,* Raúl Bastarrachea Sosa*

* Departamento de Nutrición Humana y Trastornos del Metabolismo. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán.

Correspondencia:
Ángel Viveros Cortés
Calle 36 # 279 X 3-D Colonia Pensiones, C.P. 97219, Mérida, Yuc. México.

Fecha de recepción: 12-Julio-2002
Fecha de aceptación: 13-Agosto-2002

Resumen

Se revisó la literatura científica actual sobre los mecanismos de desarrollo del adipocito. Se cuantificaron los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* (diferentes líneas celulares mesodérmicas con potencial adipogénico) bajo la influencia de las sustancias más representativas con actividad hormonal (insulina, factor de crecimiento similar a la insulina, glucocorticoides, triiodotironina y cAMP) y parahormonal (GFs y TNF α) sobre los factores de transcripción celular (C/EBP, PPAR y ADD1/SREBP1) para inducir tanto la diferenciación del adipocito, como los cambios del patrón de reclutamiento/proliferación en la célula madura. El resultado de esta investigación mostró que existe un mayor número de agentes inductores para la diferenciación del adipocito (66.7%) que de inhibidores (33.3%), que PPAR γ 2 fue el principal factor de transcripción involucrado en la adipogénesis y TNF α en inhibir este efecto. Con la interpretación lógica de estas interacciones moleculares, se pueden obtener las bases bioquímicas y fisiológicas necesarias para el diseño farmacológico de compuestos antiobesidad que puedan actuar sobre estructuras celulares específicas relacionadas con la adipogénesis; además, el clínico puede incrementar sus conocimientos, tanto de la fisiopatología de la obesidad, como de la farmacodinámica de los nuevos medicamentos que se utilizan para tratar el exceso de tejido adiposo.

Palabras clave: Adipogénesis, diferenciación del adipocito, C/EBP, PPAR, obesidad.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002:10(3)Julio-Septiembre. 151-164.

Abstract

Current scientific information on the mechanisms of adipocyte development was reviewed. In vitro and in vivo studies (different mesodermal stem cell lines with adipogenic potential) were quantified to assess the influence of the most representative substances with hormonal (Insuline, insuline-like growth factor, glucocorticoids, triiodothyronine and cAMP) and parahormonal (GFs and TNF α) activity on both the adipocyte differentiation and the changes on recruitment/proliferative pattern in the mature cell. The results of this quest showed that there were more inductor agents (66.7%) than inhibitors (33.3%) to produce adipocyte differentiation. PPAR γ 2 was the most active transcriptional factor involved in promoting adipogenesis and TNF α to inhibit this effect. Trough the logic analysis of these molecular interactions it can be obtained the biochemical and physiological basis for the pharmacologic designing of antiobesity compounds that may act on specifics cellular structures linked with adipogenesis; additionally, the clinicians will be able to enlarge their knowledge on the obesity pathophysiology and on the pharmacodynamics of the new drugs used for treating adipose mass excess.

Key words: Adipogenesis, adipocyte differentiation, C/EBP, PPAR, obesity.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002:10(3)Julio-Septiembre. 151-164.

INTRODUCCIÓN

El estudio de la evolución celular permite evaluar sus cambios temporales para adaptarse a las necesidades ener-

géticas que requiere para su permanencia en la naturaleza. Los primeros esbozos de estas unidades se formaron de elementos químicos disponibles en el medio ambiente original, que de alguna manera interactuaron para

la formación de las células primitivas dependientes de su medio para nutrirse y sobrevivir, ya que carecían de estructuras propias para almacenar y consumir energía de acuerdo con sus necesidades.¹ Posteriormente se incorporaron a las células, moléculas de precursores de ácidos nucleicos que captaron del medio, evolucionando hacia células eucariotas dotadas de núcleo y capacidades para replicarse y asociarse como un organismo multicelular; como consecuencia las necesidades energéticas eran mayores, y la presencia de estructuras para almacenarlas necesarias. Es posible que en esta etapa surja la célula diferenciada y especializada para captar del medio la energía por medio de sistemas complejos específicos para utilizarla de acuerdo con sus requerimientos metabólicos.¹⁻⁴ Estas unidades biofuncionales no son máquinas térmicas, sino transductores que convierten la energía química de los alimentos en formas de trabajo útil por medio de interacciones moleculares que se rigen por las leyes de la termodinámica.^{1,3}

El adipocito obtiene energía para su funcionamiento a través de la betaoxidación mitocondrial de los ácidos grasos; su exceso se almacena como triacilglicerol y permanece como reserva que es dependiente de la lipoproteín lipasa citosólica.⁴⁻⁸ En los organismos superiores los sistemas para almacenar, transformar y utilizar la energía están representados por dos clases de tejido adiposo, el blanco (WAT por sus siglas en inglés) conformado por células uniloculadas de depósito; y el pardo (BAT) por células multiloculadas productoras de calor. La función principal de WAT es la de almacenar lípidos y liberarlos cuando sean requeridos; a diferencia, BAT tiene una mayor cantidad de mitocondrias^{1,3} y un sistema enzimático que induce una segunda conductancia protónica que no genera ATP, lo que ocasiona un desacoplamiento metabólico en dichos organelos, fenómeno que solamente permite la liberación de energía en forma de calor. La vascularización de ambos tejidos es muy importante, la relación volumen capilar/volumen citoplásmico es más elevada en el tejido graso que en el muscular. El control neurógeno es de tipo adrenérgico, sin embargo BAT recibe mayor inervación que activa los receptores β_3 membranales que inducen termogénesis y modificaciones en la eficacia con que se utilizan los sustratos; ésta es una vía alterna para transformar la ganancia de peso por unidad de nutrimento ingerido. Histológicamente las células BAT adquieren un aspecto epiteloide, formando masas compactas que junto con los capilares sanguíneos semejan a las glándulas endocrinas cordonales. En el humano la distribución de WAT es general, en cambio BAT está localizado principalmente en el cuello, región dorsal del tronco, axilas, suprarrenales, riñones e ingles, su desarrollo está limitado a los primeros meses de vida postnatal para proteger del frío al recién nacido.⁶ Es posible

que las alteraciones metabólicas subcelulares de WAT y en especial de BAT participen en forma importante en la génesis de la obesidad.^{4,9-11}

Son muy bien conocidas las funciones del tejido graso: como aislante, protector de órganos, en la determinación del contorno corporal y como reservorio energético⁷; recientemente se demostró que también participa en el control del apetito, en el mantenimiento del peso corporal y como regulador global del metabolismo energético.^{5,10,12-14}

Bajo esta perspectiva, la finalidad del presente trabajo es la de revisar la información actual vinculada con la influencia endocrina y paracrina sobre la célula grasa y su participación en el desarrollo del tejido adiposo.

DIFERENCIACIÓN CELULAR

Las nociones sobre el desarrollo de células mesodérmicas hasta su conversión en adipocito maduro han aumentado en forma importante utilizando modelos de diferenciación, ya sea en cultivo de células o en el animal integro.¹⁵

Estudios in vitro

El conocimiento sobre los procesos de diferenciación del adipocito deriva inicialmente de estudios de cultivo de células, en líneas establecidas o en preadipocitos primarios que se aíslan de la fracción del estroma vascular del tejido adiposo, que cuando son tratados como efectores adipogénicos se pueden diferenciar en adipocitos maduros.¹⁶ Para estos estudios se utilizan dos tipos de líneas establecidas, la de fibroblastos multipotentes no sometidos a influencia de linaje adipogénico y los preadipocitos sometidos a tal influencia (*Cuadro I*); estos últimos tienen ventajas sobre las células multipotentes ya que proporcionan grupos homogéneos y pueden ser cultivados varias veces. Además, estas líneas celulares tienen la capacidad de ser inducidas localmente a diferenciarse en adipocitos bioquímicamente¹⁷ y morfológicamente desarrollados.¹⁸

La mayoría de efectores que inducen diferenciación de los preadipocitos primarios a células grasas maduras, logran el mismo efecto en las líneas de preadipocitos establecidos.¹⁹ Las líneas de preadipocitos incluyen las 3T3-F442A, 3T3-L1 y ob 17;¹⁴ algunas diferencias entre éstas, pueden ser debidas al estadio en que se eligieron para su clonación. Cuando estas células inactivas son tratadas con inductores de diferenciación, se observan de dos a tres ciclos de división celular (expansión clonal) antes de detener su crecimiento y expresar coordinadamente los genes del adipocito. La investigación de las líneas de preadipocito ha sido útil para definir la secuencia de eventos en el sistema de diferenciación y en la identificación del programa de factores que

Cuadro I. Células mesodérmicas con potencial adipogénico.

Origen	Variedad	Inductor de diferenciación
3T3-L1	Subclon suizo 3T3	FBS+I+D+M
3T3-F442-A	Subclon suizo 3T3	FBS+I
Ob-17	Adipocitos diferenciados	FBS+I
	Paquete de epidídimo de ratones C578IJ ob/ob	
Ob-1771	Subclon ob17	BS+I+T3
TAI	Subclon C3H10T 1/2	FBS+D+I
30 A5	Subclon C3H10T1/2	FBS+D+M
1246	Subclon adipogénico de ratones con teratocarcinoma línea celular T984	D+M+I
No comprometido		
N1H3T3	Células embrionarias de ratón NIH	Expresión ectópica de PPAR γ (*) + C/EBP α (*) + C/EBP β (*) + D + M + I
Swiss 3T3	Células embrionarias de ratón	Expresión ectópica de C/EBP α (*)
Bayb/3T3	Células embrionarias de ratón Balb/c	Expresión ectópica de C/EBP α (*)
C3H10T1/2	Células embrionarias de ratón C3H	Ligandos de PPAR γ (*)
C2C12	Células C3H del músculo de ratón	Tiazolidinedionas
G8	Músculo fetal del tren posterior webster	Expresión ectópica de PPAR γ (*) + C/EBP α (*) + D + I

FBS: Suero fetal bovino, I: insulina, D: dexametasona, M: metilisobutilxantina, T3: triiodotironina.

(*) Factores de transcripción. Modificado de: Hwang Chen-Shine, et al. Ann Rev Cell Div Biol 1997; 13: 321-59.

regulan la transcripción.^{15,17} Sin embargo, estos métodos están limitados por la falta de interacciones paracrina e intercelulares entre los diferentes tipos de células del tejido adiposo.²⁰ Esta carencia puede ser la responsable de que las líneas celulares no puedan expresar ciertos genes, como es el caso del gen *ob*¹⁷, a niveles semejantes a los encontrados *in vivo*. Existe evidencia de que la interacción paracrina y la de célula-célula integran un mecanismo general para regular la diferenciación y el reclutamiento ulterior.

Cuando un cultivo es condicionado por adipocitos maduros, se puede promover la diferenciación de las células preadiposas por medio del factor derivado del adipocito que se produce en el medio de cultivo de adipocitos diferenciados.²¹ También se ha reportado que el endotelio capilar libera factores que impulsan la multiplicación,²² y la diferenciación²³ de los preadipocitos; lo que sugiere que los factores secretados por la matriz extracelular son los causantes de esta actividad.

Los preadipocitos también han sido involucrados en el control de la diferenciación; se observó que el medio de cultivo condicionado con preadipocitos de humanos con obesidad masiva, aumentó la proliferación cuatro veces más en las ratas que los preadipocitos de animales que recibieron un medio de células de individuos no obesos. Esto indica que existe un circuito autocrino semejando la proliferación de preadipocitos hacia la hiperplasia tisular que ocurre en la obesidad.²⁴

Estudios *in vivo*

Aunque existen dificultades para el diseño de este tipo de modelos, en algunas investigaciones recientes se ha reportado un nuevo diseño para valorar el desarrollo y la regulación de genes específicos en organismos vivos.^{25,26} En un estudio se observó que la implantación subcutánea de células 3T3-F442A en ratones atímicos, produjo acúmulos de grasa indistinguibles del tejido receptor.¹⁶ Más, recientemente se demostró que los adipocitos de estos acúmulos subcutáneos provienen totalmente de las células implantadas y expresan niveles de transcripción específica del fenotipo maduro incluyendo el producto de la transcripción de gen *ob*, comparable con el que produce el tejido adiposo normal.²⁷

PARTICIPACIÓN ENDOCRINA Y PARACRINA EN LA DIFERENCIACIÓN

El compromiso de las células totipotenciales con la línea adipocítica y su diferenciación de preadipocitos a adipocitos, ocurre no solamente durante la embriogénesis,⁸ sino también en animales totalmente desarrollados.²⁸ Existe la posibilidad de que las acciones paracrina proporcionan los estímulos iniciales para que se comprometan y diferencien los adipocitos durante el desarrollo embrionario. Además, es común que tanto las señales endocrinas como las paracrina regulen estos

procesos en el organismo adulto, pero en éstos, las células endocrinas vigilan, principalmente los cambios metabólicos y el depósito de energía en el tejido adiposo; si la ingesta es excesiva y superior al consumo, se desarrolla la obesidad, ya sea tanto en roedores como en humanos.²⁸ Estas nuevas células son reclutadas de sus progenitoras del estroma vascular del tejido graso;¹⁶ además, las señales endocrinas, directa o indirectamente, controlan el reclutamiento celular; esta condición del tejido adiposo es autoevaluada por las células vecinas produciendo factores paracrinos (citocinas) que modulan la diferenciación del adipocito, esta interacción de señales endocrinas y paracrinas determinan si hay o no reclutamiento y promoción celular.

Factores con actividad endocrina

Los inductores para la diferenciación de adipocitos han sido identificados empíricamente.²⁹ Los inductores más eficaces, en varios modelos de cultivo, incluyen a la insulina, al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), glucocorticoides, triiodotironina (T3) y cAMP;³⁰ estos mediadores son más activos cuando se combinan, por ejemplo: una concentración elevada de insulina, dexametasona y metilisobutilxantina actúa sobre la adenilciclasa aumentando en cAMP intracelular, mostrando ser más potente para inducir diferenciación de los preadipocitos 3T3-L1.²⁹ Por otra parte, la insulina promueve la diferenciación solamente a concentraciones suprafisiológicas y media sus efectos a través de IGF-1;³¹ además, se sabe que la insulina se une al receptor IGF-1 con baja afinidad y puede reproducir casi todas las acciones de IGF-1, factor que estimula la diferenciación a concentraciones mucho menores y que parece ser el inductor fisiológico.¹⁵ Esto es consistente con el hecho de que el preadipocito tiene un gran número de esos receptores y pocos para la insulina, también se ha observado que el número de receptores para esta hormona aumenta hasta 20 veces durante la diferenciación del adipocito, por lo que se vuelve muy sensible a ella.³² Existe evidencia para demostrar que IGF-1 es el inductor legítimo para la diferenciación, que el efecto espontáneo sobre las células 3T3-F442A cultivadas en suero fetal de bovino, se pierde al quedar libre de proteínas y puede ser restaurado cuando se agrega IGF-1; esto no ocurre al adicionar hormona de crecimiento ni con los factores de crecimiento epidérmico o derivado de plaquetas.³¹

Por otra parte, los esteroides suprarrenales, en especial los glucocorticoides son estimulantes enérgicos de la diferenciación de los adipocitos de origen 3T3-L1 y TA-1 y de otras líneas celulares bajo ciertas condiciones experimentales.³³ Estos esteroides actúan al nivel nuclear y pueden activar directamente la transcripción celular; no se co-

nocen hasta la fecha los genes relevantes para la diferenciación; un candidato posible es el factor de transcripción C/EBP δ ; además los glucocorticoides inhiben a la fosfolipasa A2 y a través de este efecto, se piensa que se puede contrarrestar el efecto inhibitorio de las prostaglandinas sobre la diferenciación celular.

La hormona de crecimiento (HC) ha sido implicada en la diferenciación del adipocito. La depleción inmunológica de HC, en suero fetal de bovino, interfirió la diferenciación de las células 3T3-F442A y OB-1771 que requirieron de HC para inducirlos. Por otra parte, los preadipocitos primarios no necesitaron de esta hormona, posiblemente debido a que estas células fueron expuestas previamente a la activación con HC en el animal experimental antes de los estudios *in vitro*.³⁴

Existe un gran número de factores de crecimiento que han demostrado que impiden la diferenciación de adipocitos como el epidérmico (EGF), el de transformación alfa y beta (TGF α) y (TGF β)³⁵ y de fibroblastos básicos (bFGF). EGF, inhibe la diferenciación de preadipocitos primarios en cultivo³⁶ y con la inyección diaria a ratas recién nacidas, la masa adiposa disminuye de acuerdo con el nivel de dosis.³⁷ Otra valoración demostró que TGF α inhibe la diferenciación de células 3T3-F442A y se comprobó en ratones transgénicos, en quienes la sobreexpresión de TGF α produjo una reducción del 50% del total de la grasa corporal, comparado con los de la misma camada de animales no transgénicos.³⁵ bFGF es otro elemento que inhibe la diferenciación de las células TA-1 y a concentraciones elevadas impiden la expresión de genes específicos de adipocitos diferenciados.³⁸ El mecanismo de acción de estos factores no se ha estudiado, pero por ser factores de crecimiento, pueden afectar el tiempo de eventos críticos que se observan en la expansión clonal que inicia la diferenciación celular.³⁹

La triiodotironina (T3) también se requiere para la diferenciación de células del tipo OB-17, la cual se evita al adicionar 8-bromo cAMP.⁴⁰ En las células 3T3-L1 la diferenciación es promovida por el cAMP obtenido por la metilisobutilxantina que actúa como inhibidor de la fosfodiesterasa.²⁹

Experimentalmente se ha demostrado que el ácido retinoico (RA) puede participar como inhibidor de la célula grasa. A concentraciones bajas y variables RA ha demostrado que inhibe la diferenciación de algunas líneas celulares sin afectar la síntesis de DNA o la multiplicación celular.⁴¹ Dosis elevadas de RA bloquean la diferenciación de células embrionarias mesodérmicas y promueven la conversión hacia un fenotipo ectodérmico neuronal.⁴² En estudios en que se utilizaron agonistas y antagonistas del receptor del ácido retinoico (RAR) y de los retinoides (RXRS), se muestra que el impedimento de la diferenciación del adipocito se efectúa a través de los componen-

tes de la familia RAR;⁴¹ la sensibilidad de RAR está limitada al período inmediato que sigue a la inducción del factor de transcripción C/EBP α .⁴³ Las concentraciones elevadas de RA inhiben la diferenciación de las células OB-1771, sin embargo las dosis bajas la estimulan.⁴⁴ Además, los niveles bajos de RA promueven la conversión de células embrionarias primordiales a un tipo competente adipogénico. En estudios *in vivo* se confirma su efecto promotor de adipogénesis, en bovinos se encontró que había correlación positiva con la formación de grasa intramuscular.⁴⁵ La discrepancia entre estos resultados y aquellos que reportaron inhibición de la diferenciación de los adipocitos por RA, pueden depender del tipo celular evaluado, del tiempo de administración y de los niveles de dosis utilizados.

Factores con actividad paracrina

Un gran número de sustancias elaboradas por las células grasa afectan el cociente diferenciación/reclutamiento de nuevos adipocitos, tal es el caso de la proteína estimulante de la acilación (ASP), originada por el cambio del componente C3 de la cascada del complemento por interacciones del factor B de la seri-adipsin-proteasa,⁴⁶ todos producidos por el fenotipo graso diferenciado⁴⁷ y que se sobre expresan en los individuos obesos. La ASP induce tanto la diferenciación de los preadipocitos a adipocitos como promueve la síntesis de triacilglicerol.⁴⁸

El angiotensinógeno es otro factor que produce el adipocito;⁴⁹ interviene tanto para la diferenciación del nuevo adipocito como en la función células maduras.⁵⁰ La forma activa, la angiotensina II, se genera por la acción de la enzima convertidora (ECA) en el tejido adiposo.⁵¹ El antagonismo de los receptores de angiotensina suprime la hipertrofia adiposa y los inhibidores de ECA aumentan la sensibilidad a la insulina.⁵² Estos hallazgos son consistentes ya que la expresión de los receptores de angiotensina parece aumentar con la masa del tejido graso. Se ha observado además que la expresión de angiotensinógeno aumenta con la dieta alta en grasas, por el incremento de la masa grasa y por la falta de sensibilidad a la insulina. Otra observación importante es que el mecanismo primario de acción de la angiotensina en el adipocito, como en la mayoría de los tejidos, parece ser la estimulación de la síntesis de prostaciclina.^{40,53}

En relación con los derivados del ácido araquidónico, las dos principales prostaglandinas (PGs) producidas por el tejido graso, son la PGE2 y la protaciclina (PGI2), aunque también se han repostado niveles bajos de PGF2 α .⁵⁴ Estos efectores autocrino/paracrino participan en la regulación del flujo sanguíneo, lipólisis y diferenciación celular. El cultivo de preadipocitos 3T3-L1 produce inicialmente PGE2, pero también otras prostaglandinas.⁵⁵ Las

tres PGs mencionadas inicialmente inhiben la diferenciación de las células 3T3-L1 y TA-1,²⁰ en las primeras la inhibición por PGE2 α parece ser mediada por la activación de un receptor prostanoide específico⁵⁶ que activa la fosfolipasa C incrementado la producción de trifosfato de inositol y del calcio intracelular; si se adiciona un inhibidor de la cinasa dependiente del calmodulina (KN62) su efecto de antagoniza, lo que sugiere que en la activación de esta cinasa media algún efector inhibidor de PGF2 α .⁵⁷ El efecto supresor de ciertas prostaglandinas sobre la diferenciación y la síntesis, tanto a nivel de la liberación del ácido araquidónico, como de la conversión de araquidonato a prostaglandinas por vía de las ciclooxigenasas, estimula la diferenciación de la célula grasa. Un potente inductor como la dexametasona, interfiere la liberación endógena de araquidonato, catalizado por la fosfolipasa A2 citosólica. Los inhibidores de la ciclooxigenasa del tipo AINES como la indometacina e ibuprofen sustituyen a los glucocorticoides para inducir la diferenciación adipogénica;³³ contrariamente, la diferenciación de células OB-1771 estimulada por la prostaciclina,⁵⁸ que es un activador de la adenilciclase, produce un aumento transitorio del calcio intracelular. Ciertas PGs además de unirse a los receptores membranales, son ligandos de PPAR que es un grupo de proteínas nucleares,⁵⁹ que juegan un papel muy importante en la diferenciación de las células grasas; como por ejemplo tenemos a la 15-deoxi-A 12,14 prostaglandina J2 (ligando para PPAR γ) que es un inductor potente de la diferenciación del adipocito,⁶⁰ demuestra que las prostaglandinas pueden desempeñar un papel doble para regular la diferenciación, dependiendo del tipo de receptor con el que interactúen.

Uno de los productos más importantes que elabora el tejido adiposo es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) con un potente efector inhibidor de la diferenciación de las células 3T3-L1 y TA-1 y represor del fenotipo adiposo de células maduras que produce además una desdiferenciación celular aparente.⁶¹ Los cambios originados en los adipocitos maduros incluyen la deslipidización, inhibición de la expresión de la esteaoril CoA desaturasa, de 422/aP2 y GLUT4, estos efectos son precedidos de una disminución de la expresión de C/EBP α ;⁶² no se sabe si esto es causa o un efecto del proceso de diferenciación. La expresión de TNF α se encuentra elevada en los individuos con exceso de tejido adiposo, lo que sugiere que contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina que se asocia a la obesidad.⁶³

ELEMENTOS TRANSCRIPTIVOS QUE PARTICIPAN EN LA ADIPOGÉNESIS

A través de investigaciones bioquímicas recientes, se han identificado una serie de factores que participan en la

transcripción celular que incluyen especialmente a miembros de las familias proteicas C/EBP, PPAR, ADD1/SREBP1, RXRs que pueden actuar simultáneamente para iniciar y promover los programas de diferenciación de la célula grasa. Éstos son fundamentales, tanto para la inducción de genes adiposo-específicos, como para que se manifieste el fenotipo del adipocito totalmente diferenciado.

Familia proteica C/EBP

El factor de transcripción CAAT/proteína reforzadora de unión (C/EBP) es muy importante para regular la diferenciación de la célula grasa. Este factor pertenece a la familia de proteínas de la clase bZIP, con dominio básico que media la unión de DNA y el dominio de dimerización del cierre de leucina.⁶⁴ Existen dos isoformas de esta familia, la C/EBP β y la C/EBP δ que comúnmente participan en las etapas tempranas de diferenciación celular, su expresión es inducida un poco después del comienzo del programa de diferenciación y disminuye en la fase terminal. Se desconoce si esta inducción es una causa de la entrada de éstas a un ciclo celular o es una consecuencia de la misma. Parece que dos de los agentes empleados para inducir diferenciación, el cAMP para C/EBP β y los glucocorticoides para C/EBP δ , son los responsables directos de su inducción transcripcional.⁶⁵

C/EBP se expresa en dos variantes que se piensa son el producto de iniciación traslacional alternativa. El polipéptido activador hepático (LAP) contiene todos los dominios de dimerización de unión de DNA y de transactivación; a la forma incompleta de la proteína inhibidora hepática (LIP), le falta el dominio de transactivación,⁶⁶ parece que actúa como un regulador negativo dominante de la actividad de C/EBP al formar heterodímeros con LAP o con otros miembros de C/EBP, o por competencia con homodímeros de LIP por el sitio de unión de C/EBP. La expresión ectópica de la isoforma LIP de C/EBP β conduce a una interferencia temprana en el curso de la diferenciación, lo que sugiere que es un regulador precoz de la adipogénesis.⁶⁵ El acondicionamiento de C/EBP β sobre fibroblastos NIH-3T3 induce a que estas células se comprometan con la línea adipogénica.⁶⁷ La asociación de dexametasona e insulina en suero fetal de bovino induce la diferenciación de esas células a adipocitos y a la formación de PPAR γ . No se conoce la función precisa de C/EBP β y C/EBP δ , sin embargo, parece que la actividad primaria de estas proteínas es la de inducir a C/EBP α y a C/EBP γ en las células adiposas.

El factor de transcripción que juega un papel central en el control de la homeostasis energética parece ser C/EBP α ; su expresión ectópica ya sea bajo el control del promotor de cambio Lac o por transducción retroviral¹⁹ es suficiente para inducir diferenciación adiposa de las células 3T3-L1

sin estímulo hormonal. Las expresiones contrasentido de C/EBP α RNA en preadipocitos 3T3-L1, interfieren el programa normal de diferenciación.⁶⁸ Este efecto se comprobó en ratones a los que se eliminó selectivamente C/EBP α ; estos animales lograron expresar algunos genes adiposo-específicos en BAT, aunque a un nivel muy bajo y sin depósitos de lípidos que son característicos del tejido adiposo.⁶⁹ Otra observación que demostró que C/EBP α participa en la homeostasis energética, es que estos ratones desarrollaron hipoglucemia y fallecieron dentro de las ocho horas de nacidos. C/EBP α se manifiesta durante la fase terminal de diferenciación, inmediatamente antes de la expresión de los otros genes adiposo-específicos; muchos de estos tienen sitios de unión para C/EBP en sus promotores proximales y son transactivados por la isoforma C/EBP α .⁷⁰ Además, se encontró que el promotor de la isoforma antes mencionada, de tipo murino, también posee un sitio C/EBP que participa en la inducción de C/EBP α por el factor C/EBP β ; es importante hacer notar que el promotor C/EBP α puede mantener el estado terminal diferenciado a través de la activación de su propio gen, es decir, autorregulación. Esto es apoyado por la expresión ectópica de C/EBP α que produce la inducción del gen endógeno⁷¹ y por el hecho de su expresión reversa interfiere no solamente la traslación, sino también la transcripción de su gen específico.⁶⁸ Un reporte interesante es la observación de que C/EBP β y δ , son expresados en los preadipocitos proliferativos y desaparecen con la detención del crecimiento celular. Además, en el preadipocito estos factores son incapaces de inducir la expresión de C/EBP α , dato que sugiere la probable presencia del factor CUP (proteína indiferenciada de C/EBP α), dicha proteína, que está presente en los preadipocitos, pero ausente en los adipocitos diferenciados, se une a los sitios del gen promotor C/EBP α .⁷² Cuando se presentan mutaciones de estos sitios, se observa una activación 10 veces mayor de la actividad del gen promotor de los preadipocitos, pero no tiene este efecto en las células adiposas diferenciadas. Otra característica de C/EBP α es su función antimitótica,⁷³ además puede suspender el crecimiento celular que pone fin a la expansión clonal de la fase de diferenciación. El paro del crecimiento con la expresión de esta isoforma y su expresión ectópica inhibe la proliferación celular.⁷⁴ De acuerdo con esto, la expresión de C/EBP α detiene el crecimiento y el daño del DNA inducible del gen 45 (gadd 45) y de la cinasa inhibidora ciclina-dependiente p21/waf1. Referente al caso del gadd 45, no está claro si es una inducción directa por C/EBP α o consecuencia del paro del crecimiento, porque la expresión de p21 contrasentido de RNA guía la proliferación celular continua en vez de la expresión de C/EBP α .⁷⁶

Existe otro miembro de la familia de transcripción C/EBP, el CHOP-10/Gadd153, que contiene un tipo de dominio de

dimerización C/EBP, pero sustancialmente diferente en el dominio de unión en el DNA. Esta proteína forma heterodímeros con otras isoformas de C/EBP y se unen solamente a sus subgrupos,⁷⁷ lo que da lugar a que CHOP-10 pueda tener una función inhibitoria negativa dominante de la transcripción de C/EBP activado en sus sitios clásicos. La expresión ectópica de CHOP-10 en la etapa de diferenciación temprana, interfiere este proceso en una manera que es fundamental para la expresión ectópica de C/EBP α .⁷⁸ De acuerdo con lo anterior, es posible que CHOP-10 inhiba la diferenciación, al interferir con la activación de la transcripción de los miembros de la familia C/EBP; en estudios *in vivo* no se ha documentado que CHOP-10 llegue a niveles suficientes para secuestrar a las diferentes variantes de C/EBP. En forma alterna puede cambiar la respuesta de C/EBP al modificar los subgrupos de los sitios de unión en el DNA, a través de los cuales, las diferentes isoformas de C/EBP activan la transcripción. El estrés por hipoglicemia induce la transcripción de CHOP-10;^{78,79} además, la transactivación está aumentada por la fosforilación de la cinasa p38MAP.⁸⁰ Es posible que estos datos indiquen que el papel fisiológico de CHOP-10 sea el de frenar la diferenciación del adipocito y la expresión de las enzimas que participan en el metabolismo del tejido graso, disminuyendo el depósito del material energético, durante los periodos en que existe privación de glucosa o de estrés en general.

Familia proteica PPAR

Este grupo pertenece a una línea de receptores hormonales nucleares (receptores activados proliferadores de peroxisomas-PPARs), que han sido identificados en base a su activación por sustancias que inducen proliferación de peroxisomas en las células. Recientemente se publicó evidencia de que este conjunto de factores de transcripción participan en forma trascendente en la diferenciación del adipocito; los factores que activan esta familia de receptores de varios tipos celulares de origen conjuntivo, como los preadipocitos,⁸¹ mioblastos,⁸² células multipotentes C3H10T1/2, así como también la expresión ectópica de ciertas variantes de PPARs que en presencia de sus ligados, pueden inducir diferenciación de fibroblastos N1H-3T3.^{60,83} Las isoformas de PPAR se unen como complejos heterodiméricos con los receptores retinoides (RXRs) para elementos de respuesta (PPRE/DR-1, repeticiones directas de la secuencia RGGTCA separada por una base).⁸⁴ Estos elementos han sido identificados en un gran número de genes de la célula grasa, incluyendo carboxiquinasa-fosfoenolpiruvato,⁸⁵ la lipoproteinlipasa,⁸⁶ la proteína de unión de ácidos grasos 422/ap2⁸⁷ y la estearil-CoA desaturasa.⁸⁸

Existen diferentes variantes de PPAR, las isoformas PPAR γ 1 y 2, con aminoácido terminales divergentes, se

producen como resultado del promotor alterno y de iniciación translacional alterna.⁸⁹ Estas dos isoformas se expresan abundantemente en el tejido adiposo, con predominio de PPAR γ 2 que en varios tejidos. No se han encontrado diferencias funcionales entre ambas que son inducidas anticipadamente en el programa de diferenciación del adipocito, coincidiendo o precediendo la inducción de C/EBP α . Las otras variantes, PPAR α y PPAR β se expresan en forma amplia y PPAR δ es inducida durante la diferenciación de las células OB-1771; esto no es generalmente cierto para las líneas de adipocitos porque la expresión no es cambiada durante el curso de diferenciación de las células 3T3-L1 o 3T3-F422A.⁹⁰

PPAR α se expresa en BAT y muy poco en WAT. Como sucede en muchos receptores nucleares normales, la activación transcritiva por PPARs es fuertemente inducida por sus ligados; aunque los ácidos grasos y sus metabolitos, ciertos fármacos hipolipemiantes y antidiabéticos, han mostrado que activan a la familia PPAR;⁹¹ se sabe que solamente algunos de estos ligados como los hipoglucemiantes del tipo de las tiazolidinedionas se unen específicamente a PPAR γ , pero no a otras isoformas.⁹² Todos los derivados del ácido araquidónico son sus ligados naturales. El derivado 15-deoxi-d-12,14 de la prostaglandina J12 se une a PPAR γ y activa a todos los miembros de esta familia,⁶⁰ aunque no está claro si este compuesto está presente *in vivo*. Un análogo de la prostaciclina, la carbaciclina, parece activar los tres grupos de PPAR; también se ha reportado que los leucotrienos B4 y B8 (S) HETE activan a PPAR γ .⁹³ La capacidad de las isoformas de PPAR producidas ectópicamente para producir adipogénesis, se estudió comparativamente en células N1H-3T3;⁵⁶ los resultados mostraron que PPAR γ fue por mucho el más activo promoviendo intensamente la diferenciación cuando se administró un ligando apropiado. PPAR γ , aunque menos activo, también promovió adipogénesis, mientras que la isoforma PPAR δ no tuvo actividad. La correlación entre el efecto intenso de PPAR γ para promover la diferenciación es consistente con su expresión abundante y específica en el tejido graso.

La insulina estimula sinérgicamente el potencial de transactivación de toda la familia PPAR,⁷⁴ dicha actividad es dependiente de la proteincinasa mitogénica activada (MAP), pero no se ha demostrado que requiera de fosforilación directa de PPAR por esta enzima. MAP fosforila un grupo de sitios N-terminal de PPAR γ en respuesta a varios factores de crecimiento conocidos por inducir la diferenciación, produciendo interferencia en la transactivación de PPAR γ .⁹⁵ La mutación de estos sitios no impide la estimulación insulínica,⁹⁶ pero interfieren con el efecto inhibitorio de los factores de crecimiento sobre la transactivación de PPAR γ y la promoción de la diferenciación de adipocitos. Esto parecería indicar que PPAR γ está sujeto a una regula-

ción tanto positiva por la insulina con la participación MAP, como negativa por los factores de crecimiento que involucra una fosforilación directa por la misma enzima.⁹⁵

Familia proteica ADD1/SREBP1

Representa la participación del factor 1 dependiente de la diferenciación y de la determinación del adipocito (ADD1) y de la proteína 1 de elementos de unión con un esteroil regulatorio (SREBP1); es una clase de factor de transcripción hélix-asa-hélix básicos (bHLH). Se aisló como un factor de transcripción independiente asociado al adipocito y como un factor regulador del metabolismo de los esteroides, en base a su capacidad para unirse a dos distintas secuencias de nucleótidos: caja E (ATCACGTGA)⁹⁷ y el elemento esteroil regulatorio (ATCACCCAC);⁹⁸ ADD1/SREBP1 activa la transcripción a través de cada uno de estos sitios, esta especificación dual de unión con el ADN, se cree que resulta por la presencia de una tirosina atípica encontrada en el residuo 320, más bien que de la arginina que ocupa esa posición en la secuencia de todas las proteínas bHLH conocidas.⁹⁹ El intercambio por una arginina en esa posición restringe la unión de ADD1/SREBP1 en el segmento tema; este factor induce la expresión de la lipoproteín lipasa (LPL)¹⁰⁰ y de los genes de la sintetasa de los ácidos grasos (FAS),¹⁰¹ como consecuencia puede aumentar la síntesis de ácidos grasos, su captación y su acumulación en la célula grasa. Cuando ADD1/SREBP1 no está procesado contiene dos dominios de membrana anclados en las paredes del retículo endoplásmico en forma inactiva; para ser activada necesita de una proteólisis específica que libera el dominio N-terminal, permitiendo su paso al núcleo y activar la transcripción.¹⁰² En el cultivo celular, esta separación está negativamente controlada por el colesterol, puesto que cuando las células son depletadas de este lípido, la proteasa está activada; sin embargo, en estudios *in vivo*, los resultados sugieren que en el hígado ADD1/SREBP1 es más o menos constitutivamente elaborada, mientras que en el procesamiento de la proteína relacionada con SREBP2,¹⁰² es causante de la activación transcripcional como respuesta a la depleción de colesterol. Además, del procesamiento regulado por el colesterol, tanto SREBP1 y 2 pueden ser divididos por las proteasas de cisteína CCP/32 y Mch-3 que son activadas durante la apoptosis.⁷⁰ Como se mencionó anteriormente, el factor ADD1/SREBP1 se expresa abundantemente en el tejido adiposo y en el hígado, es inducido tempranamente durante la diferenciación de los adipocitos y procede a la expresión de los genes adiposo-específicos, incluyendo la isoforma C/EBP α . Esta expresión genética parece ser importante para el desarrollo del fenotipo del adipocito como introducción a una mutante negativo-dominante marcadamente inhibida de

la diferenciación de los preadipocitos 3T3-L1. La expresión ectópica de ADD1/SREBP1 en las células N1H-3T3 es por sí misma insuficiente para inducir lipogénesis, la cual puede incrementar la diferenciación de dichas células solamente bajo condiciones fuertemente adipogénicas.¹⁰⁰

Actividad de RXRs sobre la transcripción

En la sección de factores endocrinos se mencionó que AR participa en la inhibición de la diferenciación de los adipocitos; sus efectos son mediados por dos clases de receptores hormonales nucleares, los RARs y los RXRs. El uso de ligandos específicos de estos receptores ha implicado a RAR como el factor con mayor efecto inhibitorio causado por RA sobre la diferenciación del adipocito.⁴¹ Existe una interrelación entre estos receptores nucleares, por una parte, los RARs se unen al DNA como heterodímeros con RXRs, y por la otra, la familia PPAR también heterodimerizan con RXRs; esto ha sugerido que RARs inhiben la diferenciación por competencia con PPAR por su heterodimerización asociada.¹⁰³ Actualmente no se cuenta con modelos experimentales que apoyen estas observaciones. Por otra parte, se ha sugerido un mecanismo alternativo, en base a resultados recientes, que demuestra que en presencia de ligandos para RARs, se puede interferir la diferenciación celular al inhibir la activación transcripcional por C/EBP α , β ; esta inhibición puede resultar de la competencia por un factor común y limitante, indicando que RAR puede bloquear la expresión activada de C/EBP, PPAR y/o C/EBP.¹⁰⁴

DISCUSIÓN

El análisis de esta revisión se ha enfocado a caracterizar la influencia endocrina y paracrina sobre los factores de transcripción que participan en la diferenciación de la célula grasa y a comprobar que existen interacciones múltiples entre moléculas, células, tejidos y órganos para controlar la adipogénesis.

De acuerdo con los resultados que se presentan en el cuadro I de estudios *in vitro*, en diferentes grupos celulares de origen mesodérmico con potencial adipogénico no comprometidos (seis líneas) y comprometidos (siete líneas), se puede inferir que el medio de cultivo y sus ligandos, administrados en forma individual o combinada, son fundamentales para inducir diferenciación bioquímica y morfológica de las células con potencial adipogénico hacia el fenotipo maduro, especialmente las obtenidas de cultivo de elementos previamente comprometidos;¹⁶⁻¹⁸ este hecho se corroboró por el hallazgo de que el medio de cultivo donde se desarrollaron adipocitos maduros se promovió la diferenciación de preadipocitos cultivados en dichos medios a través del factor derivado del adipocito relacionado con la presencia de endotelinas que promueven la

proliferación²² y la diferenciación²³ de preadipocitos, como se demostró en un medio de cultivo condicionado por preadipocitos obtenidos de humanos con obesidad masiva que aumentó la proliferación celular cuatro veces más que los obtenidos de individuos delgados;²⁴ esto sugiere la participación autocrina y que se correlaciona con la hiperplasia de adipocitos observada en la obesidad. Por otra parte, aunque existen pocos estudios en el animal integro sobre la diferenciación, se ha demostrado que la implantación subcutánea de preadipocitos comprometidos a ratones atímicos, origina tejido adiposo blanco indistinguible del tejido receptor.²⁶ Los resultados de ambos modelos experimentales nos indican claramente que estos factores influyen en forma importante en la adipogénesis.

En el *cuadro II* se presenta una lista de factores endocrinos y paracrinos que participan en la diferenciación de células con potencial adipogénico, es posible que existan otros más. La evaluación de estos trabajos muestra que existen al menos 18 factores, y que de éstos, 12 (66.7%) son inductores de diferenciación, y seis (33.3%) son inhibidores. Como se puede observar, son pocos los factores endocrinos que estimulan la diferenciación celular, mientras que los paracrinos constituyen la gran mayoría; esto demuestra que el control tisular local es muy importante para la diferenciación y que la participación endocrina más bien modula dicho efecto. Por otra parte, el grupo de factores que inhibe la diferenciación de células con distintos potenciales adipogénicos, está constituido principalmente por TNF α , EGF, angiotensinógeno y prostaglandinas. Es importante señalar que

algunos factores como el AR y las PGs tienen efecto dual sobre la diferenciación, que es dependiente de la dosis y del tipo de línea celular estudiada.¹⁴

La diferenciación de células con potencial adipogénico no se llevaría al cabo si los factores de transcripción no son activados por sus ligandos específicos.

En el *cuadro III*, se presentan las tres familias de transcripción más importantes que se conocen hasta la fecha, sus isoformas y el tipo de participación funcional.

En la adipogénesis participan una serie de factores de transcripción que estimulan la diferenciación, ya sea en forma directa o por interacción entre ellos mismos como se muestra en la *figura 1*. Los miembros de la familia PPAR y C/EBP participan en forma cooperativa para estimular la diferenciación del adipocito. Estos factores parecen ser parte de una serie secuencial en donde las isoformas β y δ de C/EBP participan en la inducción de PPAR γ y C/EBP α . La expresión ectópica de C/EBP β induce a PPAR γ en las células N1H-3T3 en una manera que es incrementada por la coexpresión con C/EBP δ .¹⁰⁵ Esto puede ser realizado a través de dos sitios potenciales de C/EBP en el promotor de PPAR γ 2;⁸⁹ bajo estas condiciones, la adición del ligando de PPAR es suficiente para inducir la diferenciación adiposa. Al ser activada PPAR γ se estimula la expresión de C/EBP α , aunque este mecanismo de interacción no está bien dilucidado. En igual forma C/EBP β y/o C/EBP δ pueden activar la transcripción del gen C/EBP α , el cual posee un sitio funcional de unión C/EBP en su promotor proximal en la célula diferenciada C/EBP α y PPAR γ

Cuadro II. Factores endocrinos y paracrinos que participan en la diferenciación de células con potencial adipogénico.

Efactor	Tipo de actividad	Origen principal
Ácido retinoico	Inductor a dosis bajas Inhibidor a dosis altas	Adipocito
AMP cíclico	Inductor	Adipocito
Angiotensinógeno	Inductor	Adipocito
Citocinas	Inductor	Endotelio vascular
Factor β de la serin-adipsin-proteasa	Inductor	Adipocito
Factor de crecimiento epidérmico	Inhibidor	Adipocito
Factor de crecimiento fibroblástico	Inhibidor	Adipocito
Factor derivado de adipocitos maduros	Inductor	Adipocito
Factor de crecimiento similar a la insulina	Inductor	Páncreas, hígado
Factor estimulante de la acilación	Inductor	Adipocito
Factor de necrosis tumoral α	Inhibidor	Adipocitos
Factores de transformación del crecimiento α y β	Inhibidor	Adipocito
Glucocorticoides	Inductor	Suprarrenales
Hormona del crecimiento	Inductor	Hipófisis
Insulina	Inductor	Páncreas
Prostaglandinas	Inhibidor e inductor	Adipocito
Proteína estimulante de la acilación	Inductor	Adipocito
Triiodotironina	Inductor	Tiroides-sistémico

Cuadro III. Factores de transcripción que participan en la diferenciación de células con potencial adipogénico.

Familia	Isoforma	Tipo de actividad
C/EBP (Proteínas nucleares de unión)	α	Control de la homeostasis energética
	β	Regulador temprano de la adipogénesis.
	δ	Inductor de la isoforma C/EBP α y PPAR γ
PPAR (Receptores nucleares)	CHOP-10-Gaad 153	Inhibidor de la diferenciación de células con potencial adipogénico
	α	Promotores de la diferenciación de preadipocitos a adipocitos
	$\delta=\beta$	
ADD/SREBP (Regulador del metabolismo de lípidos)	γ 1 y 2	Inductores de la expresión de la lipoproteinlipasa y síntesis de ácidos grasos
	1	
	2	

C/EBP: Factor de transcripción CAAT/ que aumenta la unión proteica. PPAR: Receptores activados proliferadores de peroxisomas. ADD/SREBP: Factor dependiente de la diferenciación y determinación del adipocito y de una proteína con elementos de unión con un esteroide regulador.

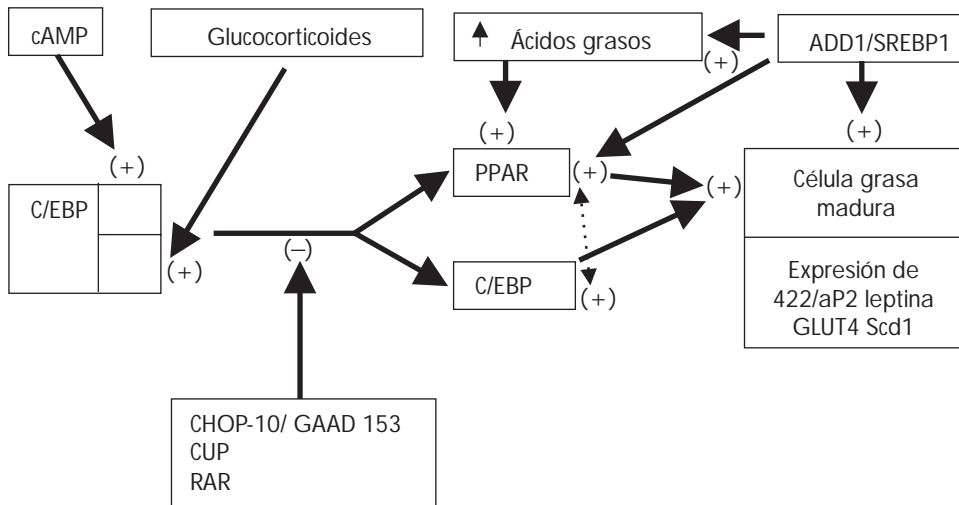


Figura 1. Representación esquemática en las interacciones entre las principales ligandos que inducen (+) o inhiben (-) la diferenciación del adipocito y la expresión de sus factores. Las interacciones que son menos claras se muestran en las líneas discontinuas (modificado de Hwang Chen-Shine, et al. *Ann Rev. Coll Div Biol* 1977,13:321-59).

pueden recíprocamente activar la expresión del uno al otro;¹⁰⁶ en segunda instancia actúan sinérgicamente para promover la diferenciación. La coexpresión de estos factores disminuyen los requerimientos del ligando para PPAR logrando la diferenciación total de los fibroblastos.⁹⁰ Además, en los mioblastos, en donde la expresión ectópica de ambos genes solos, es suficiente para inhibir la miogénesis; la coexpresión permite la conversión eficiente hacia el fenotipo del adipocito maduro.⁹² Los factores C/EBP α y PPAR γ , también actúan en forma cooperativa en la transactivación de muchos genes. Adicionalmente, los promotores de los genes aP2^{87,106} y PEPCK⁸⁵ poseen sitios de unión para las familias C/EBP y PPAR.

Por otra parte, la expresión ADD1/SREBP1 ha mostrado que aumenta la activación transcripcional para los

heterodímeros PPAR γ /RXR α . No se conoce el mecanismo por el cual este aumento es efectuado, pero puede estar relacionado con la activación del metabolismo de los ácidos grasos por ADD1/SREBP1.¹⁰⁰ Se sabe que los ligandos para PPAR γ son derivados de los ácidos grasos y se ha propuesto que ADD1/SREBP1 aumenta la producción del ligando de PPAR y, por lo tanto, estimula la cascada transcripcional de la cual forma parte; sin embargo, la célula N1H-3T3 que expresan Add1, fue necesario agregar ligando exógeno de PPAR para inducir diferenciación.

COMENTARIOS FINALES

Esta revisión de las investigaciones más importantes y representativas, realizadas en diferentes modelos experi-

mentales, proporciona un panorama más claro sobre las interacciones entre hormonas, parahormonas y factores biofuncionales que participan en la normoadipogénesis; además, facilita la comprensión de las alteraciones o desequilibrios originados en esta biodinámica molecular que pueden, en un momento dado aumentar o disminuir la liposíntesis en la célula grasa y de sus productos, dando origen a diversas patologías del tejido adiposo.

Tomando en cuenta que las células del tejido conjuntivo totipotenciales pueden ser inducidas (en diversas etapas de la vida, más allá de la infancia, superando los conceptos tradicionales en este sentido) a formar tejido grasa por la interacción secuencial de diferentes moléculas de tipo endocrino y/o paracrino con los factores de transcripción, ofrecen múltiples opciones para el diseño de medicamentos antiobesidad.

Bajo estas condiciones, se pueden establecer conductas terapéuticas racionales para el manejo del exceso de grasa corporal. El enfoque farmacológico podría ser dirigido hacia tres niveles: hormonal, parahormonal e intracelular, ya sea en forma individual o por medio de sus combinaciones. Dependiendo del nivel al que se desee actuar, parecería razonable interferir el efecto de los inductores sobre la adipogénesis (anabolismo) o estimular a las sustancias que generan lipólisis y/o termogénesis (catabolismo).

De capital importancia es el tener en cuenta que la mayoría de hormonas y parahormonas actúan a través de segundos mensajeros y de los factores de transcripción, que son al final los que interactúan con los genes promotores de la adipogénesis.

Con esta gama de posibilidades para el manejo de esta disregulación biológica del tejido grasa, se le podría ofrecer al clínico otros recursos terapéuticos, más selectivos y novedosos para complementar el manejo integral de la obesidad y al paciente, mayores opciones para controlar esta entidad patológica crónica cuya incidencia está aumentando en forma alarmante en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

- Villee AC. *Biología: Algunos conceptos generales importantes en biología y principios, y teorías de la evolución*. 7ª. Ed. Editorial Interamericana, México. 1986: 14-15 y 630-645.
- Albert B, Bray D, Lewis J, Raff M, Robert K, Watson DJ. *Evolution of the cell: Molecular biology of the cell*. 3ª Ed. New York & London. 1994: 3-41.
- Dyson DR. *Cell biology: a molecular approach*. 1st. Ed. Boston USA. Allyn and Bacon, INC. 1974: 2-58, 62-94, 148-182.
- Lehninger LA. *Bioquímica: las bases moleculares de la estructura y función celular*. 2ª Ed. Omega S.A. Barcelona, España. 1995: 846.
- Friedman JM, Leibel RL. Tackling a weighty problem. *Cell* 1992; 69: 217-20.
- Junqueira CL, Carneiro J. *Histología básica, texto y atlas*. 4ª Ed. Masson, Barcelona, España. 1996: 103-109.
- Junqueira CL, Carneiro J. *Biología celular y molecular: transformación y almacenamiento de energía*. 6ª Ed. McGraw-Hill International, Chile. 1998: 68-82.
- Moore LK, Persaud NTV. *Embriología básica*. 5ª Ed. Interamericana, MacGraw-Hill México. 1995: 102.
- Arner P. The $\beta 3$ adrenergic receptor a cause and a cure of obesity. *N Engl J Med* 1995: 333-382.
- Clemente K et al. Genetic variation in $\beta 3$ adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995: 333-352.
- Katzung GB. *Farmacología básica y clínica: Introducción a la farmacología autonómica*. 7ª Ed. Manual Moderno, México. 1999: 91-109.
- Leroy P, Dessolin S, Villageois P, Moon BC, Friedman JM et al. Expression of ob gene in adipose cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 2365-68.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
- Hwang CS, Mandrup S, MacDougald OM, Geiman DE, Lane MD. Transcriptional activation of the mouse obese gene by CCAAT/enhancer protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 873-77.
- Cornelius P, MacDougald OA, Lane MD. Regulation of adipocyte development. *Annu Rev Nutr* 1994; 14: 99-129.
- Kirkland J, Hollenberg C, Gillon W. Age. Anatomic site. And the replication and differentiation of adipocyte precursors. *Am J Physiol* 1990; 258: C206-10.
- MacDougald OA, Lane MD. Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 345-73.
- Novikoff AB, Novikoff PM, Rosen OM, Rubin CS. Organelle relationships in cultured 3T3-L1 preadipocytes. *J Cell Biol* 1980; 87: 180-96.
- Freytag SO, Paielli DL, Gilbert JD. Ectopic expression of the CCAAT/enhancerbinding protein a promotes the adipogenic program in a variety of mouse fibroblastic cells. *Genes Dev* 1994; 8: 1654-63.
- Serrero G, Lepak NM, Goodrich SP. Prostaglandin F 2α inhibits the differentiation of adipocyte precursors in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183: 438-42.
- Shillabeer G, Li Z-H, Hatch G, Kumar V, Lau DCW. A novel method for studying preadipocyte differentiation *in vitro*. *Int J Obesity* 1996; 20: 577-83.
- Lau DCW, Shillabeer G, Wong K-L, Tough SC, Russell JC. Influence of paracrine factors on preadipocyte replication and differentiation. *Int J Obesity* 1990; 14: 193-201.
- Varzaneh FE, Shillabeer G, Wong K-L, Lau DCW. Extracellular matrix components secreted by microvascular endothelial cells stimulate preadipocyte differentiation *in vitro*. *Metabolism* 1994; 43: 906-12.
- Lau DCW, Roncari DAK, Hollenberg CH. Release of mitogenic factors by cultured preadipocytes from a massively obese human subjects. *J Clin Invest* 1987; 79: 632-36.
- Mandrup SM, Lane MD. Regulating adipogenesis. *J Biol Chem* 1997; 272: 5367-70.

26. Green H, Kehinde O. Formation of normally differentiated subcutaneous fat pads by an established preadipose cell line. *J Cell Phys* 1979; 101: 169-72.
27. Mandrup S, Loftus TM, MacDougald CA, Kuhadja F, Lane MD. Obese gene expression at *in vivo* levels by fat pads derived from subcutaneously implanted 3T3-F442A preadipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 93: 4300-5.
28. Bray GA, York DA. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol Rev* 1979; 59: 719-809.
29. Student AK, Hsu RY, Lane MD. Induction of fatty acid synthetase synthesis in differentiating 3T3-L1 preadipocytes. *J Biol Chem* 1980; 255: 4745-50.
30. Amri E-Z, Dani C, Doglio A, Etienne J, Grimaldi P, Ailhaud G. Adipose cell differentiation: evidence for a two-step process in the polyamine-dependent. Ob/1754 clonal line. *Biochem* 1986; 238: 115-22.
31. Smith PJ, Wise LS, Berkowitz R, Wan C, Rubin CS. Insulin-like growth factor is an essential regulator of the differentiation of 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 1988; 263: 9402-8.
32. Reed BC, Lane MD. Insulin receptor synthesis and turnover in differentiating 3T3-L1 preadipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 285-89.
33. Knight DM, Chapman AB, Navre M, Drinkwater L, Bruno JJ, Ringold GM. Requirements for triggering of adipocyte differentiation by glucocorticoids and indomethacin. *Mol Endocrinol* 1987; 1: 36-43.
34. Ailhaud G. Extracellular factors signaling pathways and differentiation of adipose precursor cells. *Curr Opin Cell Biol* 1990; 2: 1043-19.
35. Luetkeke N, Lee D, Palmiter R, Brinster R, Sandgren E. Regulation of fat and muscle development by transforming growth factor alpha in transgenic mice and in cultured cells. *Cell Growth Diff* 1993; 4: 203-13.
36. Serrero G. EGF inhibits the differentiation of adipocyte precursors in primary cultures. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 146: 194-202.
37. Serrero G, Mills D. Physiological role of epidermal growth factor on adipose tissue development *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 8: 3912-16.
38. Navre M, Ringold G. Differential effects of fibroblast growth factor and tumor promoters on the initiation and maintenance of adipocyte differentiation. *J Cell Biol* 1989; 109: 1857-63.
39. Pairault J, Green H. A study of the adipose conversion of suspended 3T3 cells by using glycerophosphate as differentiation marker. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 5138-42.
40. Darimont C, Gaillard D, Ailhaud G, Negrel R. Terminal differentiation of mouse preadipocyte cells: adipogenic and antimitogenic role of triiodothyronine. *Mol Cell Endocrinol* 1993; 98: 67-73.
41. Xue JC, Schwartz EJ, Chawla A, Lazar MA. Distinct stages in adipogenesis revealed by retinoid inhibition of differentiation after induction of PPAR. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1567-75.
42. Bain G, Ray WJ, Yao M, Goalieb DT. Retinoic acid promotes neural and represses mesodermal gene expression in mouse embryonic stem cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 223: 691-94.
43. Stone RL, Bernlohr DA. The molecular basis for inhibition of adipose conversion of murine 3T3-L1 cells by retinoic acid. *Differentiation* 1990; 45: 119-27.
44. Safonova, Darimont C, Amri E-Z, Grimaldi P, Ailhaud G et al. Retinoids are positive effectors of adipose cell differentiation. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 104: 201-11.
45. Oka A, Miki T, Mauro Y, Yamasaki M, Ariyoshi T, Fujii H. Effects of vitamin A on the quality of Japanese bovine marbling. *Clin Vet Med* 1992; 10: 34-40.
46. Cook K, Min H, Johnson D, Chaplinsky R, Flier J et al. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science* 1987; 237: 402-5.
47. Cianflone K, Maslowska M. Differentiation-induced production of ASP in human adipocytes. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 817-25.
48. Cianflone K, Roncari DA, Maslowska M, Baldo A, Forden J, Sniderman AD. Adipsin/acylation stimulating protein system in human adipocytes: regulation of triacylglycerol synthesis. *Biochemistry* 1994; 33: 9489-95.
49. Frederich RJ, Kahn BB, Peach MJ, Flier JS. Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension* 1992; 19: 339-44.
50. Zorad S, Fickova M, Zelezna B, Macho L, Kral JG. The role of angiotensin II and its receptors in regulation of adipose tissue metabolism and cellularity. *Gen Physiol Biophys* 1995; 14: 383-91.
51. Jonsson JR, Game PA, Head RJ, Frewin DB. The expression and localization of the angiotensin-converting enzyme mRNA in human adipose tissue. *Blood Press* 1994; 3: 72-75.
52. Torlone E, Britta M, Rambotti AM, Perriello G, Santeusano F et al. Improved insulin action and glycemic control after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in subjects with arterial hypertension and type II diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1347-55.
53. Darimont C, Vassaux G, Ailhaud G, Negrel R. Differentiation of preadipose cells: paracrine role of prostacyclin upon stimulation of adipose cells by angiotensin-II. *Endocrinology* 1994; 135: 2030-36.
54. Richelsen B. Release and effects of prostaglandins in adipose tissue. *Prost Leuk E* 1992; 47: 171-82.
55. Hyman BT, Stoll LL, Spector AA. Prostaglandin production by 3T3-L1 cells in culture. *Biochim Biophys Acta* 1982; 713: 375-85.
56. Casimir DA, Miller CW, Ntambi JM. Preadipocyte differentiation blocked by prostaglandin stimulation of prostanoid FP2 receptor in murine 3T3-L1 cells. *Differentiation* 1996; 60: 203-10.
57. Miller CW, Casimir DA, Ntambi JM. The mechanism of inhibition of 3T3-L1 preadipocyte differentiation by prostaglandin F2 ALPHA. *Endocrinology* 1996; 137: 5641-50.
58. Negrel R, Grimaldi P, Ailhaud G. Establishment of readipocyte clonal line from epididymal fat pad of ob/ob mouse that responds to insulin and to lipolytic hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 6054-58.
59. Hertz R, Berman I, Keppler D, Bar TJ. Activation of gene transcription by prostacyclin analogues is mediated by the peroxisomeproliferators activated receptor (PPAR). *Eur J Biochem* 1996; 235: 42-47.
60. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spregelman BM, Evans RM. 15-Deoxy-delta 12.14 prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995; 83: 803-12.

61. Weiner FR, Smith PJ, Wertheimer S, Rubin CS. Regulation of gene expression by insulin and tumor necrosis factor alpha in 3T3-L1 cells. Modulation of the transcription of genes encoding acyl-CoA synthetase and stearoyl-CoA desaturase-1. *J Biol Chem* 1991; 266: 23525-28.
62. Ron D, Brasier AR, McGehee RJ, Habener JF. Tumor necrosis factor-induced reversal of adipocytic phenotype of 3T3-L1 cells is preceded by a loss of nuclear CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP). *J Clin Invest* 1992; 89: 223-33.
63. Hotamisligil G, Arner P, Caro J, Atkinson R, Spiegelman B. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
64. Hurst H. Transcription factors I: bZ1P proteins. *Protein Profile* 1994; 1: 123.
65. Yeh WC, Cao Z, Classon M, McKnight SL. Cascade regulation of terminal adipocyte differentiation by three members of the C/EBP family of leucine zipper proteins. *Genes Dev* 1995; 9(2): 168-81.
66. Descombes P, Schibler U. A liver enriched transcriptional activator protein. LAP. And a transcriptional inhibitory protein. LIP. Are translated from the same Mrna. *Cell* 1991; 67: 569-79.
67. Wu Z, Bucher NL, Farmer SR. Induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBP β , C/EBP δ and glucocorticoids. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 4128-36.
68. Lin F-T, Lane MD. Antisense CCA-AT/enhancer-binding protein RNA suppresses coordinate gene expression and triglyceride accumulation during differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Genes Dev* 1992; 6: 533-44.
69. Wang N, Finegold M, Bradley A, Ou C, Abdelsayed S et al. Impaired energy homeostasis in C/EBP alpha knockout mice. *Science* 1995; 269: 1108-12.
70. Wang X, Zelenski NG, Yang J, Sakai J, Brown MS, Goldstein JL. Cleavage of sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) by CPP32 during apoptosis. *EMBO J* 1996; 15: 1012-20.
71. Lin F-T, Lane MD. CCAAT/enhancer binding protein is sufficient to initiate the 3T3-L1 adipocyte differentiation program. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8757-61.
72. Vasseur-Cognet M, Lane MD. CCA-AT/enhancer binding protein a (c/EBP α) undifferentiated protein: a developmentally regulated nuclear protein that binds to the C/EBP(gene promoter). *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 312-16.
73. Umek RM, Friedman AD, McKnight SL. CAAT-enhancer binding protein: a component of a differentiation switch. *Science* 1991; 251: 288-92.
74. Freytag SO, Geddes TJ. Reciprocal regulation of adipogenesis by myc and C/EBP. *Science* 1992; 256: 379-82.
75. Constance C, Morgan J, Umek R. C/EBP alpha regulation of the growth-arrest-associated gene gadd45. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 3878-33.
76. Timchenko N, Wilde M, Nakanishi M, Smith J, Darlington G. CCAAT/enhancer binding protein alpha (C/EBP alpha) inhibits cell proliferation through the p21 (WAF-1/CIP-1/SDI-1) protein. *Genes Dev* 1996; 10: 804-15.
77. Ubeda M, Wang X-Z, Zinszner H, Wu I, Habener, Ron D. Stress-induce binding of the transcriptional factor CHOP to a novel DNA control element. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1479-89.
78. Batchvarova N, Wang XZ, Ron D. Inhibition of adipogenesis by the stress-induced protein CHOP(Gadd153). *EMBO* 1995; 14: 4654-61.
79. Carlson SG, Fawcett TW, Bartlett JD, Bernier M, Holbrook NJ. Regulation of the C/EBP related gene gadd153 by glucose deprivation. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 4736-44.
80. Wang X, Ron D. Stress-induced phosphorylation and activation of the transcription factor CHOP(GADD153) by p38 MAP kinase. *Science* 1996; 272: 1347-49.
81. Chawla A, Schwarz EJ, Dimaculangan EE, Lazar MA. Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) γ : adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinol* 1994; 135: 798-800.
82. Teboul L, Gaillard D, Staccini L, Inadera H, Amn E-Z, Grimaldi PA. Thiazolidinediones and fatty acids convert myogenic cells into adipose-like cells. *J Biol Chem* 1995; 270: 28183-87.
83. Brun RP, Tontonoz P, Forman BM, Ellis R, Jasmine C et al. Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms. *Genes Dev* 1996; 10: 974-84.
84. Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell* 1995; 83: 841-50 .
85. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. m PPAR γ 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 1994; 8: 1224-34.
86. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1302: 93-109.
87. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994; 79: 1147-56.
88. Miller CW, Ntambi JM. Peroxisome proliferators induce mouse liver stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9443-48.
89. Zhu Y, Qi C, Korenberg JR, Chen XN, Noya D et al. Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma (m PPAR gamma) gene alternative promoter use and different splicing yield two m PPAR gamma isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7921-25.
90. Tontonoz P, Nagy L. Regulation of macrophage gene expression by peroxisome-proliferator-activated receptor (gamma): implications for cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology* 1999; 10 (6): 485-90.
91. Yu K, Bayona W, Kallen CB, Harding HP, Ravera CP et al. Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptors by eicosanoids. *J Biol Chem* 1995; 270: 23975-83.
92. Kallen CB, Lazar MA. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin(ob) gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5793-96.
93. Hu E, Tontonoz P, Spiegelman BM. Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic transcription factors PPAR(and C/EBP). *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9856-60.
94. Shalev A, Siegnst-Kaiser CA, Yen PM, Wahli W, Burger AGC et al. The peroxisome proliferator-activated receptor alpha is a phosphoprotein: regulation by insulin. *Endocrinology* 1996; 137: 4499-502.
95. Hu E, Kim J, Sarraf P, Spiegelman B. Inhibition of adipogenesis through MAP Kinase-mediated phosphorylation of PPAR gamma. *Science* 1996; 274: 2100-3.

96. Zhang B, Berger J, Zhou G, Elbrecht Z, Biswas S et al. Insulin- and mitogen-activated protein kinase-mediated phosphorylation and activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem* 1996; 271: 31771-74.
97. Tontonoz P, Kim JB, Graves RA, Spiegelman BM. ADD1: a novel helix-loop-helix transcription factor associated with adipocyte determination and differentiation. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 4753-59.
98. Yokoyama C, Wang X, Briggs MR, Admon A, Wu J et al. SREBP-1. A basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene. *Cell* 1993; 75: 187-97.
99. Kim JB, Spotts GD, Halvorsen Y-D, Shih H-M, Ellenberger T et al. Dual DNA binding specificity of ADD1/SREBP1 controlled by a single amino acid in the basic helix-loop-helix domain. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 2582-88.
100. Kim JB, Spiegelman BM. ADD1/SREBP1 promotes adipocyte differentiation and gene expression linked to fatty acid metabolism. *Genes Dev* 1996; 10: 1096-107.
101. Kawabe Y, Sato R, Matsumoto A, Honda M, Wada Y et al. Regulation of fatty acid synthase expression by cholesterol in human cultured cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 219: 515-20.
102. Sakai J, Duncan EA, Rawson RB, Hua X, Brown MS, Goldstein JL. Sterol-regulated release of SREBP-2 from cell membranes requires two sequential cleavages. One within a transmembrane segment. *Cell* 1996; 85: 1037-46.
103. Kawada T, Kamei Y, Sugimoto E. The possibility of active form of vitamins A and D as suppressors on adipocyte development via ligand-dependent transcriptional regulators. *Int J Obesity* 1996; 20: 552-57.
104. Schwarz EJ, Reginato MJ, Shao D, Krakow SL, Lazar MA. Retinoic acid blocks adipogenesis by inhibiting C/EBP mediated transcription. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 1552-61.
105. Wu Z, Xie Y, Bucher NL, Farmer SR. Conditional ectopic expression of C/EBP beta in NIH-3T3 cells induces PPAR gamma and stimulates adipogenesis. *Genes Dev* 1995; 9: 2350-63.
106. Christy RJ, Yang VW, Ntembi jm, Geirnan DE, Landschulz WH et al. Differentiation induced gene expression in 3t3-l.1 preadipocytes: CCAAT/enhancer binding protein interacts with and activates the promoters of two adipocyte-specific genes. *Genes Dev* 1989; 3: 1323-35.