

Influencia de la obesidad en la aparición de daño cerebral a nivel mitocondrial

Alberto Camacho

Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México



Camacho describe para SIIC su artículo editado en *Medicina Universitaria* 18(70):23-33, Ene 2016.

La colección en papel de *Medicina Universitaria* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2000.

Indizada en Imbiomed y *SIIC Data Bases*.

 www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselecthtm.php

Monterrey, México (*especial para SIIC*)

En los últimos 30 años la obesidad ha tenido un aumento drástico en la población a nivel mundial. Para el caso particular de México, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD) informó en 2014 que aproximadamente uno de cada tres adultos padece obesidad. Esta presenta diferentes comorbilidades, entre ellas el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2, las dislipidemias, las enfermedades cardiovasculares, el deterioro cognitivo, entre otras que impactan negativamente en la calidad de vida del paciente. Con ello, entender los mecanismos patológicos de daño metabólico durante la obesidad y efecto en la generación de diabetes es de importancia prioritaria.

En los últimos años, hemos determinado en nuestro laboratorio la función del sistema nervioso central (SNC) a nivel del hipotálamo, como una región clave en la modulación del metabolismo energético. El hipotálamo se compone del núcleo arcuato (ARC), que está intrínsecamente relacionado con la ingesta de alimentos por medio de las neuronas orexígenas AgRP y neuropéptido Y (NPY), y por otro lado, las neuronas anorexígenas POMC. Estas neuronas son reguladas por las hormonas insulina, leptina y ghrelina, regulando la ingesta calórica del individuo. Ante un balance positivo de energía, como es el caso de la obesidad, se fomentan fallas en la integración de estas hormonas a nivel de hipotálamo, promoviendo la resistencia de insulina y leptina. Para el caso de la insulina, la obesidad causa, por un lado, el decremento de receptores de insulina y de su fosforilación, y por otro, el aumento en la concentración de insulina en plasma, fomentando la resistencia a insulina en diferentes situaciones. Además, la obesidad también aumenta la concentración de leptina en plasma y en hipotálamo, produciendo resistencia.

Por otra parte, a nivel celular, diferentes estudios han demostrado que la obesidad induce estrés del retículo endoplasmático (RE) y disfunción mitocondrial debido a una sobrecarga de proteínas, activando la respuesta de proteínas mal plegadas, también conocida como UPR, por su sigla en inglés. La UPR activa

genes involucrados en aumentar la capacidad del RE para restablecer la homeostasis. Se conoce que la activación de UPR es mediada por la acumulación de lípidos saturados y las ceramidas, generando daño tóxico, un mecanismo conocido como lipotoxicidad. La lipotoxicidad es conocida por inhibir la sensibilidad a la insulina en diferentes modelos y tejidos, entre ellos el hipotálamo, además de afectar la función mitocondrial. Para el caso de las mitocondrias, la lipotoxicidad produce un incremento en las especies reactivas de oxígeno (ERO), que coordinan la aparición de complicaciones metabólicas asociadas con la obesidad. Además, el balance positivo de energía en la obesidad también puede alterar la interacción entre RE y la mitocondria, a través de la regulación de un dominio conocido como membranas asociadas con la mitocondria (MAM). Este microdominio participa en la síntesis de lípidos, la regulación del flujo de calcio entre RE y mitocondria, el plegamiento de proteínas, el remodelamiento mitocondrial y la estabilidad entre RE y mitocondria. Se ha determinado que la lipotoxicidad durante la obesidad produce alteraciones en los contactos entre RE y mitocondria que altera el flujo de calcio entre ambos orgánulos, promoviendo estrés de RE, resistencia a la leptina y gasto energético reducido. Se ha propuesto que la obesidad incrementa los contactos entre RE y mitocondria, aumentando el flujo de calcio hacia la mitocondria, lo que lleva a una disfunción mitocondrial. Así, las MAM son un centro de integración y regulación molecular que podría coordinar el metabolismo energético y pueden ser potencialmente alteradas durante eventos de lipotoxicidad a nivel del hipotálamo.

El uso de tratamientos farmacológicos para prevenir o revertir la obesidad no ha sido exitoso. Se propone que la modulación de la UPR empleando chaperonas químicas, que incluyen 4-PBA, TUDCA y BGP-15, evita el estrés de RE, modula la conformación de las MAM, mejora la función mitocondrial, disminuye el estrés oxidativo y el flujo de calcio del RE y la mitocondria, ayuda a disminuir los niveles de glucosa y aumenta la sensibilidad a la insulina.

Con todo lo anterior, proponemos que la lipotoxicidad causada por la obesidad afecta al hipotálamo, desequilibrando la homeostasis energética y causando la aparición de diabetes por medio de la resistencia a la insulina y la leptina. A nivel celular ocasiona estrés de RE, cambios en las MAM y aumento del flujo de calcio hacia la mitocondria. Aunque existen diferentes estrategias para mitigar la obesidad y sus efectos, proponemos las chaperonas químicas como una estrategia para revertir el daño metabólico producido por la obesidad a nivel de hipotálamo y otros órganos.