

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

EL TEJIDO ADIPOSESO EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD



María Hernández Moreno



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

Trabajo de revisión bibliográfica

El tejido adiposo en la salud y la enfermedad

María Hernández Moreno

Tutora: María Luisa Calonge Castrillo

Departamento de Fisiología

Publicación: Junio de 2021

RESUMEN

El tejido adiposo ha sido considerado un tejido inerte de almacenamiento energético, sin embargo, actualmente se ha demostrado su implicación en la regulación del metabolismo. Así, los adipocitos segregan factores y sustancias con acciones paracrinas y endocrinas, que influyen en el control de la ingesta y del metabolismo. Un exceso del aporte energético, que supere la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo puede desencadenar la aparición de obesidad, considerada la principal causa del desarrollo de resistencia a la insulina y de diabetes mellitus tipo 2. Las personas obesas normalmente tienen problemas de salud asociados como hipertensión, hiperlipidemia y diabetes, que desencadenan el síndrome metabólico, aumentando el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular.

Desde hace unos años se sabe que los componentes del tejido adiposo poseen propiedades útiles para su uso terapéutico. En este trabajo se describen una serie de aplicaciones de las células madre derivadas del tejido adiposo (ASC, “adipose stem cells”) que son relativamente fáciles de conseguir y presentan una alta plasticidad para diferenciarse en distintos tipos celulares. Además, se ha descrito su importancia inmunosupresora e inmunomoduladora.

El uso de las ASC en terapias regenerativas representa un nuevo camino para detener la progresión degenerativa de las enfermedades gracias a la diferenciación de estas células en diferentes tipos celulares. Dada su importancia inmunomoduladora se ha investigado su posible utilidad en pacientes con la COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Aunque el uso de estas células parece ser un hecho esperanzador existen limitaciones que hacen que sea necesario seguir con la investigación para mejorar su utilidad en la terapéutica.

Palabras claves: tejido adiposo, adipocitos, obesidad, diabetes, ASC, COVID-19.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1- El tejido adiposo.....	1
1.2- Tipos de tejido adiposo y funciones.....	2
1.3.- Heterogeneidad celular.....	5
1.4.- Distribución del tejido adiposo en el organismo.....	8
1.5- El tejido adiposo en la enfermedad.....	10
1.6- El tejido adiposo en la salud.....	11
2. OBJETIVOS.....	13
3. METODOLOGÍA	13
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
4.1.- Influencia de la obesidad en la aparición de resistencia a la insulina.....	14
4.2.- Relación entre la distribución del tejido adiposo en humanos y la enfermedad.....	18
4.3.- Consecuencias metabólicas tras una liposucción.....	19
4.4.- Uso de células madre derivadas del tejido adiposo en el tratamiento de enfermedades.....	20
4.5.- Ventajas e inconvenientes del uso de ASC.....	25
5. CONCLUSIONES.....	26
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- El tejido adiposo

El **tejido adiposo** es un tejido conectivo especializado atípico ya que contiene muy poca matriz extracelular. Sin embargo, tiene su origen en células mesenquimales derivadas del mesodermo durante el desarrollo embrionario, las mismas células que dan lugar a los otros tejidos conectivos (Megías *et al.*, 2019).

Hasta los años ochenta, fue un tejido poco estudiado ya que se pensaba que era un almacén inerte de energía. La alta prevalencia de la obesidad ha centrado la atención en la función de los adipocitos y, se ha sugerido que la disfunción del tejido adiposo es el mecanismo central para el desarrollo de la obesidad y de las enfermedades metabólicas asociadas (Longo *et al.*, 2019). Se ha demostrado que las células del tejido adiposo se ven implicadas en multitud de procesos fisiológicos que intervienen en el control del metabolismo, mediante procesos de señalización celular y secreción de factores paracrinos y endocrinos, como por ejemplo la **adipsina**, una adipoquina que influye en el mantenimiento de la función de las células beta del páncreas (Lo, 2014), la **proteína estimulante de la acilación** implicada en el almacenamiento de lípidos (Richard *et al.*, 2020), el **factor de necrosis tumoral alfa** (TNF-alfa), las **interleuquinas** y la **resistina** implicadas en procesos inflamatorios, la **adiponectina** que regula el metabolismo energético y la **leptina**, que actúa como un “adipostato” informando al sistema nervioso central de la cantidad de grasa y ayuda a controlar el peso corporal (Rolla, 2003).

Además, los adipocitos son muy sensibles a la insulina y están implicados en la regulación de los niveles de glucosa en sangre. La insulina estimula la captación de glucosa por los adipocitos y regula el metabolismo lipídico, aumentando la lipogénesis y disminuyendo la lipólisis (Longo *et al.*, 2019).

Entre los descubrimientos más significativos en las dos últimas décadas de investigación sobre los adipocitos podemos destacar que además de liberar hormonas endocrinas, el tejido adiposo segrega una variedad de moléculas de naturaleza diversa, incluyendo exosomas probablemente implicados en la secreción de lípidos cuando sobrepasan los niveles de almacenamiento del adipocito; miRNA, que regulan la adipogénesis; lípidos y citocinas proinflamatorias, como las interleucinas IL-1 e IL-6 que actúan de forma

paracrina y endocrina para modular las respuestas inmunes locales y sistémicas (Richard *et al.*, 2020).

Debido a la heterogeneidad celular que presenta este tejido y a la amplia distribución del mismo en nuestro organismo se descubrió que la función desempeñada variaba según la localización y el tipo de célula presente (Richard *et al.*, 2020). Por todo ello es importante diferenciar los distintos tipos de tejido adiposo.

1.2.- Tipos de tejido adiposo y funciones

En una primera clasificación se puede diferenciar el tejido adiposo blanco o unilocular (TAB) con adipocitos que contienen una gran gota de grasa y, el tejido adiposo pardo, marrón o multilocular (TAM) con adipocitos conteniendo muchas gotas pequeñas de lípidos. En la Tabla 1 se resumen las principales diferencias entre ambos tipos de tejidos (Megías *et al.*, 2019).

Principales diferencias entre grasa blanca y grasa parda		
Características	Grasa blanca	Grasa parda
Localización principal	Scutánea, abdominal, inguinal, perirrenal, retroperitoneal, gonadal, en torno a órganos, otros lugares de modo disperso	Interescapular (bebés), axilar, perineal, paravertebral, cervical, dispersa en arterias y alrededor de órganos
Color	Blanca, amarillenta, marfil	Marrón, rojo variable a rosada
Vascularización	Vascularizada	Muy vascularizada
Inervación	Sistema nervioso simpático y parasimpático (inervación media)	Sistema nervioso simpático (muy inervada)
Organización tisular	Muy empaquetada en lóbulos pequeños	Organización lobular
Adipocito	Esférico, oval, 25 a 200 µm, unilocular con una sola gota de grasa, núcleo aplanado, semilunar y excéntrico, citoplasma muy delgado, mitocondrias escasas, cantidad normal de retículo endoplasmático.	Poligonal, 15-60 µm, multilocular con muchas gotas de grasa, núcleo redondeado a ovalado, citoplasma abundante, abundantes mitocondrias, poco retículo endoplasmático.
Presencia de células inmunes	Abundantes	Escasas

Tabla 1. Diferencias entre tejido adiposo o grasa blanca y tejido adiposo o grasa parda (Megías *et al.*, 2019).

El **tejido adiposo blanco o unilocular** es el más abundante de los tejidos grasos en los mamíferos. Forma parte del tejido subcutáneo o hipodermis, donde forma una capa denominada panículo adiposo cuya distribución por el organismo varía dependiendo de diversos factores como el sexo o la edad (Junqueira y Carneiro, 2015). Es el depósito más abundante de energía del cuerpo y, además, sirve de protección y de aislante mecánico.

Se ha demostrado que es un tejido muy dinámico implicado en la regulación de procesos fisiológicos y metabólicos. Así, los adipocitos maduros del TAB se ven implicados en procesos como la síntesis de triglicéridos (TAG), la captación de glucosa, y la lipólisis (Fig. 1); de tal forma que cuando existe un exceso de energía se produce la acumulación de la misma en estas células en forma de triglicéridos, estimulando la lipogénesis (Esteve Ràfols, 2014). En cambio, en una situación de escasez energética o de incremento del gasto, el TAB tiene la capacidad de movilizar los depósitos de lípidos gracias a la acción de la **lipoproteína lipasa** que hidroliza los triglicéridos liberando ácidos grasos los cuales son llevados a los tejidos y oxidados para la obtención de energía (Esteve Ràfols, 2014). Además, las células adiposas del TAB son muy sensibles a la insulina y están implicadas en la regulación de los niveles de glucosa del organismo. La insulina estimula la captación de glucosa en los adipocitos y, a su vez, favorece el aumento de las reservas de lípidos, favoreciendo la síntesis de triglicéridos y disminuyendo su lipólisis (Richard *et al.*, 2020).

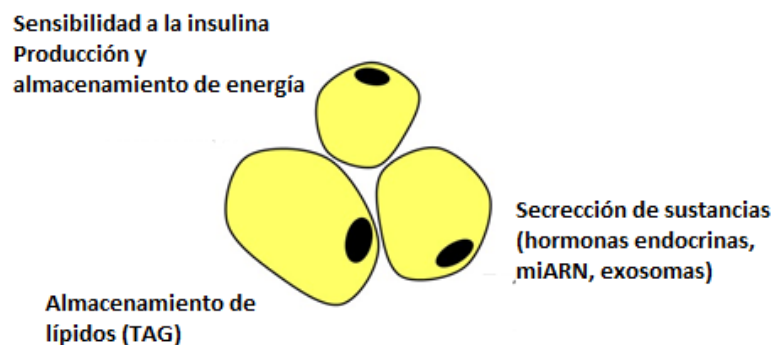


Fig. 1. Funciones de los adipocitos del tejido adiposo blanco. (Adaptada de Richard *et al.*, 2020).

Otra función desempeñada por el TAB es actuar como un **órgano endocrino** ya que sus células sintetizan y liberan sustancias implicadas en el control del metabolismo. Se ha profundizado en el estudio de tres hormonas: la leptina, la adiponectina y la resistina, producidas por los adipocitos y que regulan varios procesos del organismo como la ingesta de alimentos, la sensibilidad a la insulina y la respuesta del sistema inmune. La alteración de la expresión de estas hormonas en determinadas situaciones puede llevar a una disfunción metabólica sistémica y dar lugar a patologías como la obesidad, la diabetes

y diversas complicaciones metabólicas asociadas (Richard *et al.*, 2020). En la Tabla 2 se resumen los receptores, tejidos diana, las principales acciones metabólicas y otros procesos en los que están implicadas estas hormonas, así como los cambios que experimentan durante la obesidad.

	LEPTINA		ADIPONECTINA	RESISTINA
Expresión en obesidad	Aumentada		Disminuida	Aumentada
Receptores	Receptor de Leptina (LR)		T-cadherina, AdipoR1, AdipoR2	TLR4, CAP1
Tejidos diana	Cerebro y SNC	Hepatocitos y células beta	Hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, huesos, cartilago, corazón	Tejido adiposo, endotelio y corazón
Principales acciones metabólicas	Disminución de la ingesta Aumento del gasto energético	Regulación del metabolismo de la glucosa y de los lípidos	Disminución gluconeogénesis, salida de glucosa, lipogénesis y acumulación de TAG en el hígado Aumento de la sensibilidad a la insulina, oxidación de ácidos grasos y gasto energético en el músculo	Aumento de la resistencia a la insulina Disminución de adipogénesis Aumento de la respuesta inflamatoria en el TA Disminución de la absorción de glucosa Aumento de la gluconeogénesis en el hígado
Otros procesos en los que están implicadas	Reproducción Angiogenesis Homeostasis ósea Respuesta inmunológica Cáncer		Disminución de fibrosis hepática e inflamación Aumento de la supervivencia celular Cardioprotección Reproducción	Aumento de la disfunción vascular Aumento de la adhesión celular Disminución de contractibilidad Aumento de la insuficiencia cardíaca

Tabla 2. Receptores, tejidos diana, principales acciones metabólicas y otros procesos en los que están implicadas las hormonas liberadas por el tejido adiposo blanco, así como los cambios en la expresión de dichas hormonas en la obesidad. (Adaptada de Richard *et al.*, 2020).

El **tejido adiposo pardo o multilocular** es el más abundante en los mamíferos tras el nacimiento o durante periodos de hibernación. Está implicado en la metabolización de los ácidos grasos produciendo calor mediante su oxidación, por lo que es fundamental para el mantenimiento de la temperatura corporal. Este tejido está muy innervado y vascularizado, siendo un tejido muy activo (Cinti, 2017).

Se ha descrito que la actividad de este tejido está inversamente relacionada con la edad y con el índice de masa corporal. Por otro lado, también se ha observado que existe relación de su actividad con la estación del año, siendo mayor cuando las temperaturas son más bajas y menor cuando aumentan (Au-Yong ITH *et al.*, 2009).

1.3.- Heterogeneidad celular

El tejido adiposo se compone de diferentes tipos de células. Las células más abundantes son los adipocitos, células grandes especializadas en la acumulación de lípidos. Estos adipocitos se diferencian según su contenido (ver Fig. 2) en: adipocitos blancos, adipocitos pardos, adipocitos beige y adipocitos rosa (Giordano *et al.*, 2014).



Fig. 2. Tipos de adipocitos. (Adaptada de Richard *et al.*, 2020).

Los **adipocitos blancos** son los más abundantes en el **tejido adiposo blanco o unilocular**. Son células de gran tamaño con el núcleo desplazado por una gran vesícula de grasa y con pocas mitocondrias en el citoplasma. Estos adipocitos se forman en el embrión a partir de células procedentes del mesénquima, los lipoblastos. Se va produciendo la unión de gotículas de grasa dentro de estas células hasta formar una única gota característica de las células del tejido adiposo blanco (Junqueira y Carneiro, 2015).

En cambio, los **adipocitos pardos** provienen de células mesenquimales que antes de acumular grasa adquieren propiedades de células epiteliales y glándulas endocrinas (Junqueira y Carneiro, 2015). Estas células son el tipo de adipocito más abundante en el **tejido adiposo marrón o multilocular** y presentan múltiples vesículas o gotículas donde se acumula la grasa, un núcleo más o menos concéntrico y mayor cantidad de mitocondrias. Estas células contienen una mayor proporción de una proteína

transmembrana denominada **termogenina** o **Uncoupling protein-1** (UCP-1) en las mitocondrias (Junqueira y Carneiro, 2015), que actúa como desacoplante mitocondrial y aumenta la producción de calor, ya que es un transportador de protones que permite que los protones vuelvan a la matriz mitocondrial sin generar ATP (Fig. 3). Con ayuda de esta proteína los adipocitos marrones son capaces de usar la energía procedente de los lípidos para poder realizar la termogénesis, producir calor y así poder sobrevivir en condiciones de temperaturas más bajas (Cinti, 2017).

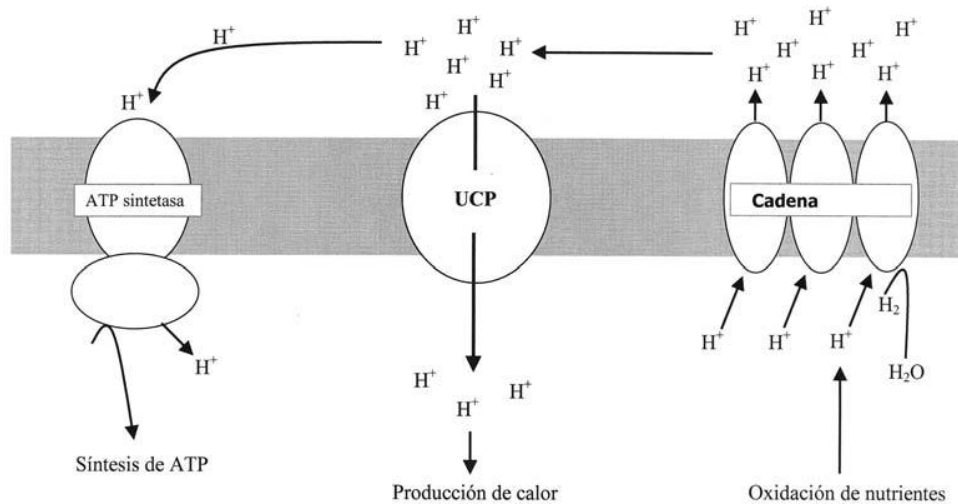


Fig. 3. Funcionamiento UCP-1 (Adaptado de Rodríguez *et al.*, 2002).

Cuando animales y humanos se exponen a temperaturas muy bajas tienden a incrementar la cantidad de tejido adiposo marrón debido a un “oscurecimiento” del tejido adiposo blanco, proceso que según varios estudios se produce por una transdiferenciación de adipocitos blancos en adipocitos marrones. Sin embargo, la población de adipocitos obtenidos es nueva, denominando a estas nuevas células adipocitos beige o brite (Cinti, 2021).

Los **adipocitos beige** son aquellos que comparten características típicas de los blancos y de los marrones y que se suelen observar en el tejido adiposo blanco subcutáneo. Estos adipocitos se pueden formar a partir de la diferenciación de adipocitos blancos existentes o provenir de un subconjunto distinto de preadipocitos. Aunque pueden tener su origen en adipocitos blancos, suelen actuar como un tipo de célula termogénica. Se produce un pardeamiento del tejido adiposo blanco formando este tejido con propiedades típicas del tejido adiposo marrón (Richard *et al.*, 2020).

Los **adipocitos rosas** (Fig. 2) se describen por primera vez en 2014 cuando se observaron en el TAB subcutáneo de ratones en gestación y durante el periodo de lactancia. Son células que pueden derivar de adipocitos blancos que adquieren características de células epiteliales con la formación de alvéolos secretores de leche que le aportan ese color característico. Estas células se ven involucradas en la secreción de componentes de la leche; y, además, secretan leptina, donde parece realizar una función importante en la prevención de la obesidad de las crías (Giordano *et al.*, 2014).

Sin embargo, no se ha demostrado la existencia de adipocitos rosas en los seres humanos (Corina-Sosa *et al.*, 2020)

La plasticidad de los adipocitos puede abrir nuevas líneas de investigación sobre nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad y sus consecuencias, o para el tratamiento de otras enfermedades como el cáncer (Richard *et al.*, 2020).

Los diferentes tipos de adipocitos provienen de un proceso de diferenciación en el que, a partir de células madre pluripotentes se obtienen células con características específicas de los distintos tipos de tejido adiposo y otros tipos de células mesenquimales (Fig. 4) (Richard *et al.*, 2020).

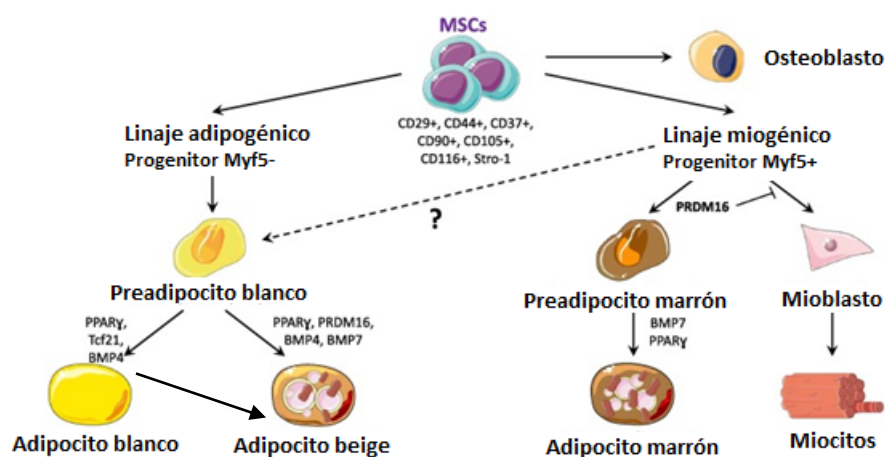


Fig. 4. Diferenciación de las células del tejido adiposo y otras células mesenquimales (Adaptado de Soler-Vázquez *et al.*, 2018).

Las **células madre mesenquimales** (“mesenchymal stem cells” MSC) son células capaces de diferenciarse en adipocitos, osteocitos, condrocitos, miocitos y cualquier célula de tejidos con origen mesodérmico (Esteve Ràfols, 2014). Según el esquema representado en la Fig. 4 los preadipocitos que darán lugar a adipocitos blancos y

marrones proceden de linajes distintos. Los **preadipocitos marrones** presentan una firma miogénica compartiendo progenitor con las células musculares, su precursor contiene el marcador MyF5+. En cambio, los **preadipocitos blancos** provienen de la diferenciación de células pluripotentes que carecen de dicho marcador (MyF5-). De los preadipocitos blancos pueden diferenciarse los adipocitos blancos y los beige (Megías *et al.*, 2019). Si bien los adipocitos beige pueden diferenciarse a partir de los blancos, como ya hemos explicado anteriormente (Richard *et al.*, 2020).

Además, el tejido adiposo se compone de otros tipos celulares entre los que se encuentran células del estroma vascular como son células madre y preadipocitos, macrófagos, células endoteliales de vasos sanguíneos y linfáticos, células sanguíneas como neutrófilos y linfocitos, y fibroblastos (Esteve Ràfols, 2014).

Estas **células** denominadas **no adipocitarias** producen hormonas y citocinas que actúan de forma paracrina sobre los adipocitos cercanos. Desde el año 2000 se sabe que la principal fuente de producción de una citocina proinflamatoria llamada factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa), se encuentra en los macrófagos que hay en el tejido adiposo. Este factor aumenta en enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2, por lo que se cree que los macrófagos pueden influir sobre los adipocitos adyacentes promoviendo la aparición de resistencia a la insulina en el tejido adiposo. Por lo tanto, es importante considerar la presencia de este tipo de células no adipocitarias como fuente de sustancias con actividad paracrina y endocrina dentro del tejido (Richard *et al.*, 2020).

1.4.- Distribución del tejido adiposo en el organismo

El **tejido adiposo blanco** tiene un mismo origen embrionario, pero su distribución es diferente según la especie. En el ser humano hay **depósitos subcutáneos** en la región de las nalgas, muslos y abdomen, principalmente. Además, se localiza en otras regiones del organismo como en la zona retro-orbital, periarticular, intramuscular, pericardial, en la cara y alrededor de la médula ósea (ver Fig. 5) (Esteve Ràfols, 2014).

El depósito subcutáneo en la región abdominal puede ser superficial o profundo, presentando diferencias en cuanto a su metabolismo. El **tejido adiposo subcutáneo profundo** se relaciona con la fisiopatología de las complicaciones relacionadas con la obesidad, mientras que el **tejido adiposo subcutáneo superficial** se asocia más a la función protectora que se le atribuye al tejido adiposo en nuestro organismo (Esteve Ràfols, 2014).

En los humanos también existe un **depósito intraabdominal** relacionado con la grasa **visceral**; que rodea a los órganos, dando lugar a los depósitos: gonadal, omental, mesentérico, retroperitoneal, abdominal y gluteal. En comparación con el de otros mamíferos como los ratones en los que resulta complicado detectarlo, el depósito omental en el ser humano está perfectamente definido (Esteve Ràfols, 2014).

La distribución de la grasa corporal se ve influenciada por el género, haciendo así que exista dimorfismo sexual. Los hombres suelen tener una mayor acumulación del tejido en la parte superior del cuerpo, distribución conocida como androide o tipo manzana. En cambio, en el caso de las mujeres la acumulación es mayor en la parte inferior del cuerpo, siendo una distribución ginoide o tipo pera. Sin embargo, hay ocasiones en las que se dan situaciones inversas, existiendo mujeres con una distribución androide y hombres con una distribución ginoide (Esteve Ràfols, 2014).

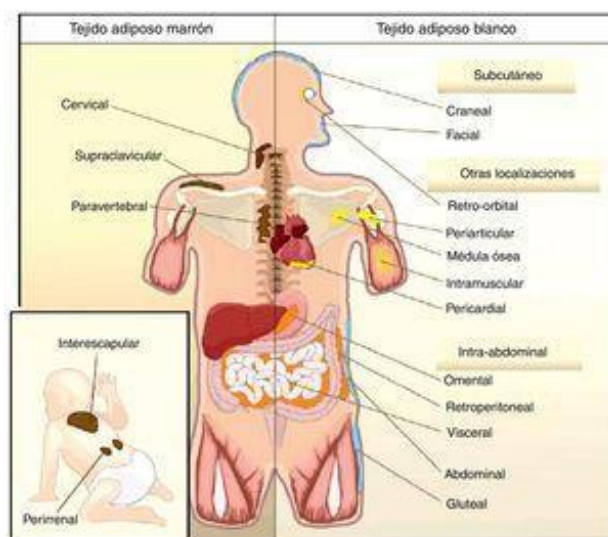


Fig. 5. Distribución corporal del TAB y del TAM en humanos (Adaptado de Gesta, *et al.*, 2007).

La distribución del **tejido adiposo marrón** en el ser humano varía a lo largo de la vida (Fig. 5). De esta forma en el feto y en niños recién nacidos podemos encontrar TAM a nivel axilar, cervical, perirrenal y periadrenal. En los adultos el depósito de este tipo de TA disminuye notablemente de forma general, localizándose en las regiones paracervical, supraclavicular y paravertebral, aumentando el depósito de este tipo de tejido adiposo en personas con **feocromocitoma** (tumor de las células de las glándulas suprarrenales) o que se encuentren muy expuestos al frío (Esteve Ràfols, 2014).

1.5.- El tejido adiposo en la enfermedad

El correcto funcionamiento del tejido adiposo permite que nuestro cuerpo sea capaz de ejecutar los procesos necesarios para mantener la salud, por el contrario, un mal funcionamiento de este tejido puede dar lugar al desarrollo o empeoramiento de diversas patologías (Longo *et al.*, 2019).

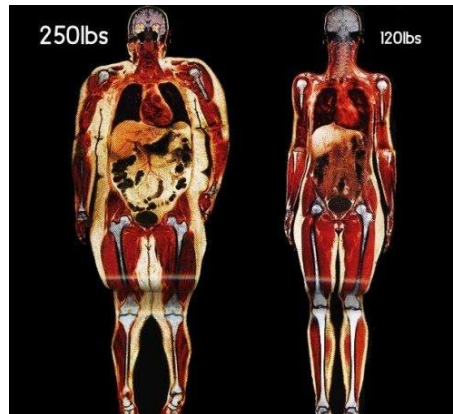


Fig. 6. Diferencia de acumulación de grasa en personas obesas y personas sanas (<https://www.vitonica.com/grasas/diferencias-entre-una-mujer-obesa-y-con-normopeso>)

Existen enfermedades asociadas a un exceso de tejido adiposo en nuestro cuerpo, como la obesidad. En esta patología se produce una acumulación de grasa en tejidos ectópicos y en depósitos viscerales (Fig. 6), debido a la superación de la capacidad de almacenamiento de lípidos que posee el TAB. Todo esto conlleva al desarrollo del proceso conocido como lipotoxicidad, produciéndose como consecuencia una inflamación local y una disfunción mitocondrial en un lugar específico, que puede desencadenar una serie de complicaciones asociadas a esta enfermedad, como la **resistencia a la insulina**, aumentando la posibilidad de la aparición de **diabetes mellitus tipo 2**, o empeorando la patología si ya estaba presente. Todo esto está relacionado con la aparición o empeoramiento del **síndrome metabólico** (Fig. 7) (Longo *et al.*, 2019).

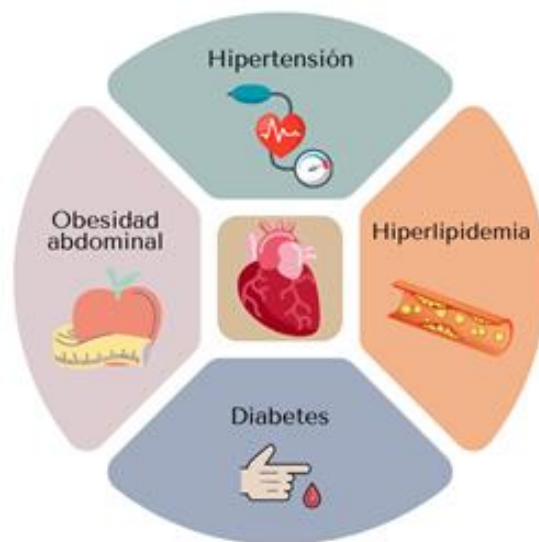


Fig. 7. Factores implicados en la aparición del síndrome metabólico (<https://www.clinicasdoctorlife.com/portfolio-item/sindrome-metabolico/>).

El **síndrome metabólico** se define como un conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y para las enfermedades cardiovasculares, que se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador, asociados con trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, cifras elevadas de presión arterial y obesidad (Pineda, 2008).

Además de influir en el desarrollo de estas enfermedades, en las patologías cardiovasculares como la aterosclerosis y la hipertensión, es normal la presencia de tejido adiposo perivascular disfuncional con un volumen excesivo y una composición celular alterada. Esto conlleva a una situación en la que se produce un proceso inflamatorio en el que se genera estrés oxidativo, acompañado de un aumento de los factores paracrinos proinflamatorios y una disminución de los factores protectores (Nosalski *et al.*, 2017).

1.6.- El tejido adiposo en la salud

Desde hace unos años se sabe que los componentes del tejido adiposo pueden ser útiles para su uso terapéutico, por lo que se ha comenzado a estudiar su aplicación en diversos procesos terapéuticos que llevan a una mejora de la salud.

Uno de los temas más estudiado es el **uso de células madre** mesenquimales derivadas del tejido adiposo (“adipose stem cells” ASC) con el fin de que se diferencien en otras células y poder usarlas para el tratamiento de heridas crónicas, fístulas de Crohn, etc. Tras

estos estudios se ha deducido que estas células tienen diversas **aplicaciones potenciales en el área de la cirugía** (Locke y Guzik, 2009).

Las células madre derivadas del tejido adiposo (ASC) son células más proliferativas que las derivadas de la médula ósea o del cordón umbilical y, tienen propiedades inmunosupresoras capaces de inactivar células T (Mazini *et al.*, 2020) e inmunomoduladoras (Al-Ghadban y Bunnell, 2020). Originalmente se creía que las células madre sólo podían diferenciarse en células que tuvieran un linaje celular igual al del tejido de origen; sin embargo, se descubrió que eran capaces de diferenciarse a lo largo de linajes mesodérmicos distintos a los del tejido de origen (Fig. 4). Las células madre derivadas del tejido adiposo son células progenitoras multipotentes, que se pueden diferenciar fácilmente en multitud de células distintas, haciendo que sean candidatas perfectas para el tratamiento de enfermedades (Pachón-Peña *et al.*, 2011).

También se ha investigado la **influencia** de este tipo de células en el **envejecimiento** (Mazini *et al.*, 2020), en la **regeneración de cartilago** (Rodríguez-Fontan *et al.*, 2016), en **terapias regenerativas** (Si *et al.*, 2019) y para el **tratamiento de enfermedad isquémica** (Zhao *et al.*, 2017).

Tal es la utilidad de este tipo de células que hasta se han realizado investigaciones sobre el uso de ASC en pacientes de la **COVID-19** (Rogers *et al.*, 2020).

La posible aplicabilidad terapéutica de este tipo de células presenta ventajas, pero también algunos inconvenientes que se describirán en el presente trabajo (Mazini *et al.*, 2020).

2. OBJETIVOS

Dada la importancia de las células del tejido adiposo en la enfermedad y la salud, nos hemos propuesto realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la implicación del tejido adiposo en el desarrollo de determinadas enfermedades, así como de su posible utilidad terapéutica, de acuerdo con los siguientes objetivos:

1. Analizar la implicación del tejido adiposo en el desarrollo de complicaciones en enfermedades como la obesidad o la diabetes.
2. Estudiar la relación entre la distribución del tejido adiposo en humanos y la enfermedad.
3. Describir las consecuencias metabólicas que se producen en el organismo tras una liposucción.
4. Estudiar el uso de células derivadas del tejido adiposo en terapéutica.

3. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo bibliográfico se han consultado diversas fuentes: libros de texto, artículos y páginas webs.

En primer lugar, se realizó una lectura de artículos en español y de un libro de texto de Histología básica para tener una visión general sobre el tema.

A continuación, se procedió a una búsqueda de artículos y revisiones más especializadas con ayuda de:

- FAMA: Catálogo de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla que hace posible el acceso a artículos completos (<https://fama.us.es>).
- The National Center for Biotechnology Information (NCBI) apartado de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos que incluye la base de datos Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>).

Para facilitar la búsqueda en estas fuentes se han usado palabras claves en Inglés como “Stem cells”, “Adipocyte”, “Adipose tissue”, “Obesity”, “liposuction”, “adypocyte stem cells” y “Covid-19”, solas y combinadas.

A través de las bases de datos se han encontrado numerosos artículos y revisiones de las que se ha obtenido información relevante sobre el tema en estudio. Se han usado tanto artículos originales de revistas de alto reconocimiento como revisiones bibliográficas más actuales. Se eligieron aquellos artículos cuyos resúmenes se adecuaban a los objetivos de la revisión y que hayan sido publicados en los últimos 10 años, exceptuando aquellos más antiguos necesarios para entender el origen de diversas investigaciones del ámbito.

Por último, también se ha recurrido a la información de páginas web como la Sociedad Asturiana de Reumatología (SARE) que aportaron información de utilidad para los detalles del trabajo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1.- Influencia del exceso de tejido adiposo en la aparición de la resistencia a la insulina

Como hemos descrito en la Introducción, se ha demostrado que en los obesos cuando la capacidad de almacenamiento de grasa del tejido adiposo subcutáneo es excedida, una sobrecarga calórica conduce a la acumulación de grasa en tejidos ectópicos, como el hígado, el músculo esquelético y el corazón, así como en depósitos viscerales. La excesiva acumulación de lípidos ectópicos conlleva un proceso de **inflamación local** que puede ser crónico y desarrollar la aparición de **resistencia a la insulina**, principal causa de la aparición de la **diabetes mellitus tipo 2** (Fig. 8), normalmente acompañada de una secreción aumentada de insulina por las células beta disfuncionales, debido a la acumulación de grasa ectópica en el páncreas, para intentar superar la resistencia. Por lo tanto, la **obesidad** es un **factor de riesgo** crítico para el desarrollo de diabetes tipo 2, o si ya existía, para el empeoramiento de la enfermedad (Longo *et al.*, 2019).



Fig. 8. Influencia de la obesidad en la aparición de diabetes.

Un factor importante para que se produzca resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas es la **composición de los macronutrientes** que aparecen en la dieta, ya que una dieta compuesta por una excesiva cantidad de grasas saturadas determina la **acumulación ectópica de los lípidos**, teniendo como consecuencia la aparición de enfermedades hepáticas y cardiovasculares o el empeoramiento de las mismas, si ya estaban presentes (Longo *et al.*, 2019).

Al producirse una sobrecarga de la capacidad de almacenamiento en los adipocitos se desarrolla una hipertrofia que hace que la secreción de factores paracrinos, entre los que destacan las citocinas, se desregule. Esta **secreción alterada de citocinas** conlleva inflamación local y adipogénesis alterada en células precursoras produciéndose una **remodelación del tejido adiposo** (Longo *et al.*, 2019).

Según Spalding *et al.*, 2008, el número de adipocitos se determina en la infancia por lo que se cree que el aumento del tamaño de estas células (**hipertrofia**) es el principal mecanismo en respuesta a un desequilibrio energético. En una situación crónica de este balance positivo de energía el tamaño de los adipocitos llega a un punto crítico y se produce un aumento en el reclutamiento de células precursoras para producir más adipocitos (**hiperplasia**) (Fig. 9) (Longo *et al.*, 2019).

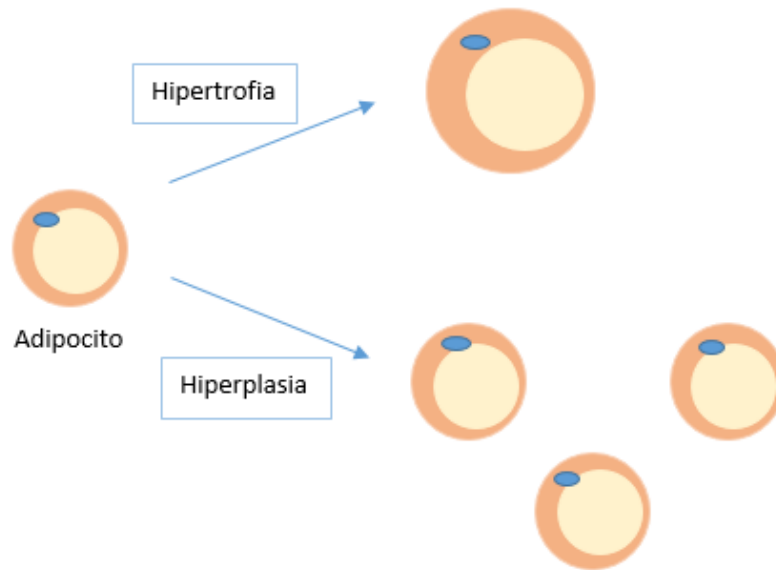


Fig. 9. Crecimiento del tejido adiposo por hipertrofia o por hiperplasia.

Los datos obtenidos *in vivo* con ratones obesos obtenidos mediante la dieta, conocidos como “*AdipoChaser*”, confirman que tras cuatro semanas existe una hipertrofia del tejido adiposo visceral, mientras que es necesario un periodo de dos meses para observar hiperplasia del tejido. En cuanto al tejido adiposo subcutáneo, solo se observó hipertrofia de las células tras dos meses de administración de una dieta alta en grasas (Wang *et al.*, 2013). Estas observaciones fueron confirmadas por Kim *et al.* (2014), mediante la medición de la adipogénesis en tejido adiposo blanco de ratón. Demostraron que la hipertrofia de los adipocitos es el mecanismo dominante en la expansión del tejido adiposo en adultos. Además, encontraron una relación positiva entre el recambio de adipocitos y la resistencia a la insulina. Según este estudio el **recambio de adipocitos** se produce cuando las células que componen el tejido adiposo ven excedida su capacidad de almacenamiento de grasas ante un aporte excesivo de energía de forma continuada, mediante la fabricación de nuevas células a partir de células madre (Kim *et al.*, 2014).

El conjunto de células progenitoras que dan lugar a los adipocitos es limitado, es decir, cuanta más cantidad de adipocitos nuevos se hayan formado menos cantidad de células madre progenitoras dejará disponible, produciéndose así el envejecimiento del tejido adiposo seguido, a su vez, por una pérdida de funcionalidad que se asocia a la obesidad (Kim *et al.*, 2014).

McLaughlin *et al.* (2014), demostraron que los sujetos que presentaban resistencia a la insulina tenían adipocitos de un tamaño mayor en el tejido adiposo abdominal, en comparación con el de las células de los individuos que presentaban sensibilidad a la insulina.

La **hipertrofia** de los adipocitos se acompaña de un **reclutamiento de macrófagos** y un aumento de la apoptosis de los adipocitos induciendo la **inflamación** del tejido. Estas células hipertrofiadas tienen una secreción alterada de sustancias quimioatrayentes que promueven la infiltración de macrófagos en el tejido (Longo *et al.*, 2019).

Además, la hipertrofia de estas células se traduce en un **déficit de vascularización** que produce **hipoxia local** en el tejido. Varias evidencias indican que esta hipoxia se desarrolla ya que la expansión del tejido adiposo blanco conlleva una reducción de la perfusión de los adipocitos hipertrofiados y un aumento en el consumo de oxígeno. La exposición del tejido a una situación de falta de oxígeno induce la regulación positiva de factores inflamatorios como el HIF-1alfa (factor inducible por hipoxia). Se ha demostrado que la delección de este factor previene la inflamación y la resistencia a la insulina (Longo *et al.*, 2019).

Otro suceso que se suma a esta situación es el **aumento de la lipólisis basal** que presentan estas células hipertróficas, produciendo un aumento en la liberación de ácidos grasos y factores que desencadenan una cascada de señalización inflamatoria.

Por otro lado, se ha descrito que hay algunas personas obesas que siguen siendo sensibles a la insulina y tienen un metabolismo “saludable”, por lo que se denominan “**obesos metabólicamente sanos**”. Normalmente estas personas presentan un aumento del tejido adiposo subcutáneo. Estos pacientes obesos sensibles a la insulina, tras una dieta rica en grasas sufren un aumento en el número de adipocitos que se hipertrofian produciéndose un deterioro de la captación de glucosa dependiente de la insulina (Longo *et al.*, 2019).

Otro acontecimiento que aparece en la obesidad e influye en la aparición de la resistencia a la insulina es la **alteración de la adipogénesis**, debido a la alteración en la secreción y actuación de los factores de transcripción implicados en el proceso de diferenciación desde una célula madre mesenquimal hasta un preadipocito (Longo *et al.*, 2019). Todos estos factores se ven reflejados en la figura 10.

Un estudio *in vitro* ha demostrado que la inflamación crónica, además de afectar la acción de la insulina, altera la diferenciación de los preadipocitos al exponerlos a citocinas inflamatorias (Gustafson y Smith, 2006).

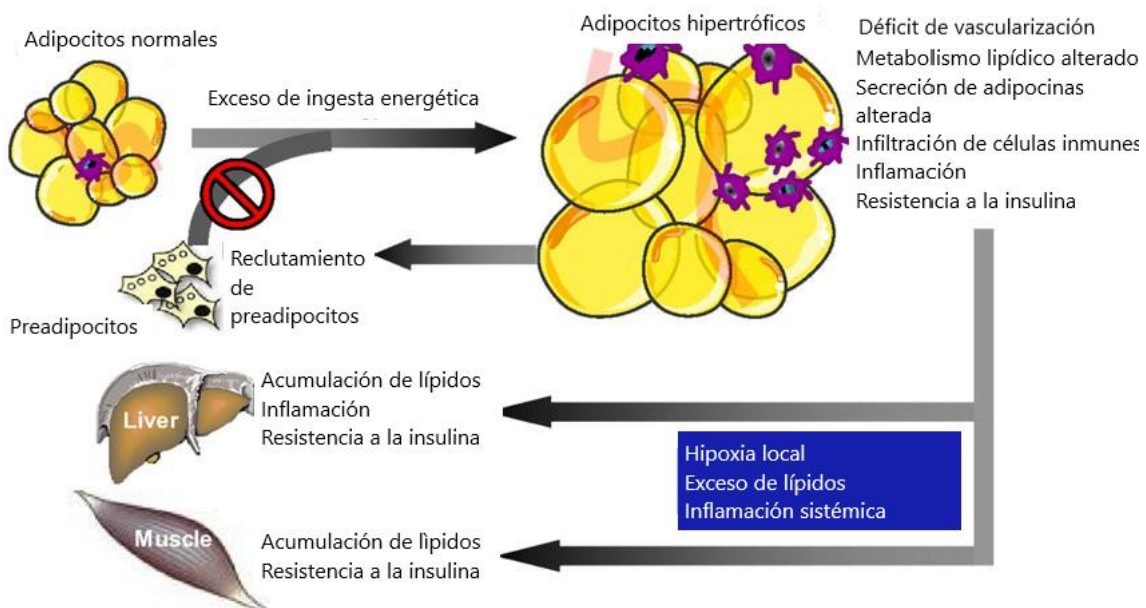


Fig. 10. Factores implicados en la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico asociados a la obesidad (Adaptado de Goossens y Blaak, 2015)

4.2.- Relación entre la distribución del tejido adiposo en humanos y la enfermedad

Según varios estudios la distribución de la grasa en el organismo está asociada a un mayor o menor riesgo de que se desarrolle resistencia a la insulina, que asociada a otros factores de riesgo puede desencadenar el síndrome metabólico. Así, la acumulación de tejido adiposo blanco en la región central del cuerpo, como cintura y abdomen, es un factor de riesgo determinante en la aparición de enfermedades metabólicas (Longo *et al.*, 2019).

En general, la **grasa visceral** que se acumula en la parte superior del cuerpo se relaciona con un mayor riesgo de **mal funcionamiento metabólico** y **resistencia a la insulina**, mientras que la que se deposita a **nivel subcutáneo** en la región del glúteo y femoral se relaciona más con una **función protectora** ante la posible aparición del síndrome metabólico. Hay estudios en los que se ha demostrado que existe un menor riesgo cardiovascular en personas con obesidad subcutánea, sin tener en cuenta la presencia adicional de grasa visceral (Kahn *et al.*, 2019).

Los estudios en roedores muestran que la extracción de las almohadillas de grasa visceral se traduce en una mejora de la acción de la insulina, tolerancia a la glucosa y longevidad. Mientras que si se extrae la grasa subcutánea se puede producir síndrome metabólico. Sin embargo, los estudios en humanos obesos a los que se eliminó pequeñas porciones de tejido adiposo omental (grasa visceral) no dieron como resultado ningún tipo de beneficio metabólico (Richard *et al.*, 2020).

En general existen diferencias importantes entre roedores y humanos en cuanto a la distribución del tejido adiposo, que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar y trasladar información de estudios en roedores para su uso en humanos.

4.3.- Consecuencias metabólicas producidas en el organismo tras una liposucción

La **liposucción** se conoce como un procedimiento en el que se retira un volumen de grasa subcutánea para conseguir un moldeado determinado del cuerpo. Este proceso hace que los depósitos de este tipo de grasa del organismo se vean modificados, lo que puede afectar al funcionamiento del tejido adiposo al modificar sus componentes (Escobar Vega *et al.*, 2014).

La lipoplastia moderna surgió en 1972 y ha sido objeto de diversas investigaciones con el fin de perfeccionar la técnica y, además, incrementar la seguridad de la intervención y la repercusión que puede tener en el organismo.

Como ya hemos descrito previamente la síntesis, transporte y acumulación de lípidos en el organismo es un proceso complejo que está relacionado con el metabolismo de la glucosa, y que, además, se ve influenciado por el sistema endocrino en gran medida. Desde que un lípido entra en el organismo hasta que es depositado se ve inmerso en varias vías metabólicas, en las que actúan múltiples enzimas, hormonas y un conjunto específico de lipoproteínas plasmáticas que determinan el lugar donde se va a depositar (Chen *et al.*, 2019).

Según Escobar Vega *et al.* (2014) en el postoperatorio inmediato de una liposucción, tras estudiar el comportamiento del organismo y de las **fracciones lipídicas**, se comprobó una disminución significativa del colesterol total, que se producía como consecuencia de una bajada de los valores de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos. Tras siete días

de la intervención estos valores aumentaron gradualmente pero no alcanzaron los valores iniciales que existían antes de la operación, incluso después de 2 meses.

Estas modificaciones tienen como consecuencia un cambio en el metabolismo lipídico basal. La disminución de las cifras de las lipoproteínas se puede deber a la pérdida de adipocitos existentes dentro del panículo adiposo subcutáneo como consecuencia del proceso quirúrgico realizado. Esta operación provoca la ruptura mecánica de la célula adiposa, y la pérdida de lipoproteínas ricas en colesterol y triglicéridos (Escobar Vega *et al.*, 2014).

En cambio, existen estudios que contradicen estas observaciones. Según Mentz (2001), los valores de colesterol, triglicéridos y las fracciones lipídicas estudiadas aumentaron tras la realización de una liposucción como consecuencia de la necrosis grasa producida, de los cambios dietéticos de los pacientes en cuestión o debido a un mecanismo compensatorio para restaurar la normalidad en el organismo.

La variación de los resultados obtenidos en estos dos estudios puede deberse a la utilización de técnicas quirúrgicas distintas, a las diferentes características antropométricas de los pacientes y a la preexistencia de trastornos metabólicos en algunos casos (Escobar Vega *et al.*, 2014).

En general, se ha descrito una recuperación de los valores de las lipoproteínas hasta niveles similares a los normales y se ha propuesto que puede ser debido a la recuperación de los tejidos dañados durante la intervención, como consecuencia de la **cicatrización** y **reparación tisular** (Shiffman, 2010).

4.4.- Uso de células madre derivadas del tejido adiposo en el tratamiento de enfermedades

Como ya hemos descrito en la Introducción, las **células madre** tienen la capacidad de renovarse y poder diferenciarse en varias líneas celulares, por lo que a partir de ellas se pueden obtener células de tejidos concretos que ayuden al tratamiento de patologías. Debido a las características de estas células su potencial para ser usadas en terapias regenerativas es ilimitado.

En concreto, las células madre derivadas del tejido adiposo (ASC) se han convertido en el grupo más prometedor debido a la facilidad con la que se pueden obtener con menor riesgo para el paciente, siendo el tejido adiposo subcutáneo de abdomen, muslos y brazos los lugares más comunes para su obtención (Si *et al.*, 2019).

Una de las opciones terapéuticas que se han estudiado ha sido el uso de estas células para la regeneración de cartílago (Rodríguez-Fontan *et al.*, 2016).

El cartílago es un tejido propenso a la degeneración con la práctica de deporte y con el envejecimiento, teniendo a su vez poca capacidad de reparación por lo que tiene tendencia a sufrir **lesiones condrales**. Aunque existen muchas terapias biológicas para el tratamiento de enfermedades degenerativas no se conocen procesos efectivos para regenerar el cartílago. Las **terapias con células madre** de diferentes tejidos y la bioingeniería son un terreno prometedor para el tratamiento de lesiones condrales focales y artrosis (Rodríguez-Fontan *et al.*, 2016).

La **artrosis** es una enfermedad articular que suele afectar a la población envejecida, pero que también afecta a atletas tras sufrir lesiones. Esta patología se caracteriza por la presencia de inflamación crónica, lesiones subcondrales y degeneración articular progresiva (Fig. 11). Esto hace que cuando la enfermedad se encuentra en un estado avanzado se produzca una pérdida en el rango de movimiento de las articulaciones más afectadas como la cadera y la rodilla (Rodríguez-Fontan *et al.*, 2016).

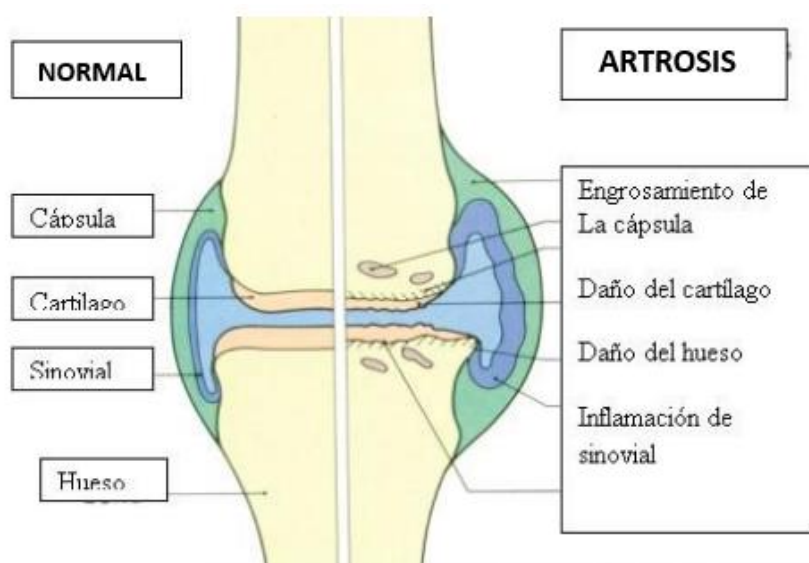


Fig. 11. Daño articular causado por la artrosis. (SARE, <https://sare.org.es/que-es-la-atrosis/>)

Los tratamientos tradicionales se basan en la administración de fármacos que ayuden a paliar los síntomas de la enfermedad, pero ninguno de ellos parece detener la progresión degenerativa, siendo las células madre una buena opción para innovar en este campo.

Uno de los tejidos usados para la recolección de células progenitoras es el tejido adiposo. Las células de este tejido se obtienen por aspirado o liposucción, o extracción quirúrgica de alguno de los depósitos del tejido. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las colonias de células madre del tejido adiposo que se forman en un cultivo presentan un comportamiento y una diferenciación celular distinta a la de las células madre provenientes de la médula ósea. Según varios estudios las células obtenidas del tejido adiposo poseen una menor capacidad condrogénica y osteogénica que las obtenidas de la médula, pero presentan una mayor diferenciación hacia células musculares y cardiomiocitos. Eso se debe a que tienen una menor expresión del ARN mensajero de algunos de los subtipos (2,4,6) de la **proteína morfogénica ósea (BMP)** necesarias para la diferenciación condrogénica y la producción de cartílago, ya que carecen de expresión del **factor de crecimiento transformante** (TGF-beta-1) (Rodríguez-Fontan *et al.*, 2016).

Para poder usar las ASC, en este caso, es necesario un cultivo de sedimentos de micromasa para aumentar la interacción entre células y producir una matriz extracelular que se asemeje al cartílago. Este medio de cultivo debe ir suplementado con factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), dexametasona, factor de crecimiento transformante β 1, insulina, ascorbato 2 fosfato y BMP-6. Estos factores condrogénicos estimularán la producción de los factores necesarios para la diferenciación a condrocitos (Si *et al.* 2019).

Hay que tener en cuenta que las ASC recolectadas *in vitro*, posteriormente deben ser inyectadas o implantadas en el organismo, para que las células sigan siendo viables es necesario crear un ambiente ideal de supervivencia, con biomateriales biodegradables que sirvan de almacén y favorezcan la unión, proliferación y diferenciación en células especializadas (Si *et al.*, 2019).

Dada la capacidad de las células madre del tejido adiposo de secretar numerosos factores de crecimiento y citocinas fundamentales para la **cicatrización de heridas**, su uso en este campo es otra de las aplicaciones potenciales que poseen. Además, la mejora de la granulación tisular, el aumento del reclutamiento de macrófagos y la vascularización que se producen en el tejido las convierten en terapias eficaces. En modelos animales, las cicatrices inyectadas con ASC mostraron una reducción en la superficie y mejoras en el color y la flexibilidad en comparación con el grupo de control. Las ASC demostraron a

su vez ser útiles para tratar heridas complicadas por isquemia en pacientes con diabetes (Si *et al.*, 2019).

En otros estudios, se ha demostrado que la infusión intravenosa de estas células es eficaz en el **tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped aguda grave y refractaria a los esteroides** y de trastornos hematológicos e inmunológicos como la **púrpura trombocitopénica idiopática** y la **aplasia pura de glóbulos rojos**, lo que indica que las ASC pueden tener efectos inmunomoduladores (Si *et al.*, 2019).

La **cirugía plástica** es un campo en crecimiento con una posición única para la aplicación de ASC. El injerto de grasa demuestra el potencial regenerativo clínico de estas células. Hay varios protocolos estándar disponibles para injertos de grasa basados en procedimientos simples como lipoaspiración, separación por gravedad y filtración o centrifugación para eliminar impurezas y obtener muestras relativamente puras y de alta calidad como fuente de ASC (Si *et al.*, 2019).

En un estudio del año 2015 se desarrollaron ASC clínicamente aplicables, que expresaban genes terapéuticos y se investigó su eficacia terapéutica para el **glioma del tronco encefálico** en ratones, estableciendo después una terapia génica basada en células madre, segura y eficaz y clínicamente aplicable para los gliomas del tronco encefálico (Choi *et al.*, 2015).

Debido a las características inmunomoduladoras de las células madre del tejido adiposo, se han realizado estudios sobre su posible uso en el **tratamiento de pacientes con la COVID-19**, ya que pueden evitar que se produzca una respuesta inflamatoria excesiva y además, pueden ayudar a reparar el tejido dañado (Rogers *et al.*, 2020).

La enfermedad por coronavirus se caracteriza por varios síntomas respiratorios como la dificultad respiratoria, que a menudo se transforman en complicaciones que pueden desembocar en un fallo multiorgánico. En el transcurso de esta enfermedad se produce inflamación, edema pulmonar y un exceso de la respuesta del sistema inmune que pueden llevar a hipoxia y daño pulmonar (Rogers *et al.*, 2020).

El **síndrome de dificultad respiratoria aguda** (SDRA) se define por un síndrome multifuncional que se caracteriza por hipoxemia, daño alveolar e insuficiencia orgánica múltiple. Varios estudios *in vivo* en animales y otros *ex vivo* en humanos demuestran la

capacidad de las células madre para inhibir el daño pulmonar, reducir el proceso inflamatorio, modular la respuesta inmune y depurar el líquido alveolar. (Rogers *et al.*, 2020). La abundancia de este tipo de células en el tejido adiposo y la facilidad para obtenerlas las hace ser la opción más prometedora. Las ASC poseen cualidades adecuadas para el tratamiento de enfermedades pulmonares inflamatorias que las diferencian de otras células madre; tienen una mayor capacidad proliferativa y una estabilidad más prolongada en cultivos. Según estudios *in vitro*, son más resistentes a la apoptosis (Ertas *et al.*, 2012) y muestran un potencial angiogénico mayor que el de las células obtenidas de la médula ósea (Kim *et al.*, 2007) siendo eficaces para el tratamiento de lesiones vasculares isquémicas.

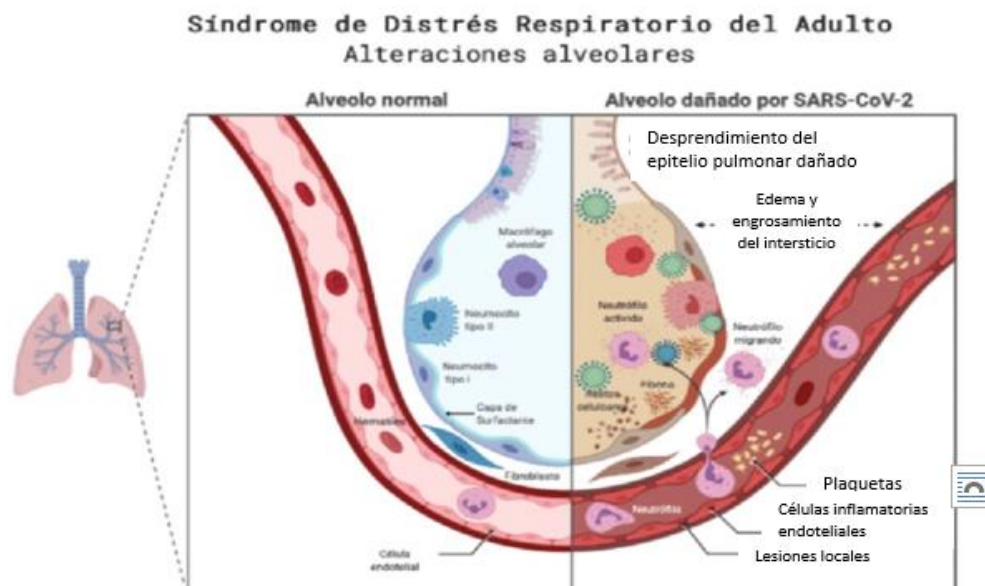


Fig. 12. Alteraciones alveolares producidas por SDRA. (Adaptado de García D.E. *et al.*, 2020).

La lesión pulmonar que se asocia a este síndrome se produce por una intensa inflamación seguida de invasión de neutrófilos y macrófagos en el espacio alveolar (Fig. 12), una respuesta excesiva del sistema inmune que gracias a la capacidad inmunomoduladora de las ASC puede paliarse. Estas células suprimen la producción de IgG e inhiben la diferenciación de monocitos en células dendríticas. En comparación con las células mesenquimales de la médula ósea, se observó una menor producción de interleucinas inflamatorias (IL-2) y TNF-alfa cuando se cultivaron con células mononucleares. Por otro lado, al cultivarse con monocitos se observó una mayor producción de IL-10 dando lugar

a niveles más bajos de IL-6, y produciéndose con ello una inhibición de la formación de células dendríticas; siendo más eficaz la inmunosupresión por parte de estas células que la que se produce con células derivadas de la médula ósea (Rogers *et al.*, 2020).

Los resultados de estos estudios *in vivo* indican una mejora en el estado de salud de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda tras la infusión intravenosa de las ASC (tras no observar mejoría con los diferentes tratamientos que existen en la actualidad) y sin observarse hasta el momento ningún efecto secundario. Por todo ello se considera un campo interesante para seguir estudiando (Rogers *et al.*, 2020).

4.5.- Ventajas e inconvenientes del uso de ASC

Debido a la capacidad de diferenciarse en cualquier tipo de célula que poseen las células madre derivadas del tejido adiposo, existen varias opciones para el uso terapéutico de las mismas.

Las ASC residen en un microambiente formado por células de soporte presentes en la matriz extracelular del tejido adiposo. Este ambiente condiciona la actuación de las células en la reparación de tejidos cutáneos y en el envejecimiento; ya que modulan su proliferación, diferenciación y migración para restaurar el deterioro celular y contribuir a la cicatrización de heridas (Mazini *et al.*, 2020).

Su aplicación en este campo se basa en el uso de biomateriales como sustitutos de la piel que promuevan la diferenciación de las células en células epiteliales. En los sitios donde hay lesiones se produce el reclutamiento de ASC, seguido de un aumento en la expresión de células implicadas en el proceso inflamatorio, como los macrófagos y las células dendríticas promoviendo la proliferación de las células y la cicatrización del tejido dañado. Según los datos obtenidos es posible optimizar el beneficio terapéutico de las células madre derivadas del tejido adiposo al combinarlas con citocinas y microARN. Se demostró que tanto las ASC como otras células, como los fibroblastos dérmicos, son capaces de modular el microambiente en el que se encuentran, secretando factores de crecimiento que ayuden al proceso de curación de heridas (Mazini *et al.*, 2020).

Por otro lado, las ASC tienen un uso potencial en la medicina regenerativa que se debe a la capacidad de diferenciarse en múltiples linajes celulares y al posible trasplante seguro tanto en entornos autólogos como alogénicos. Otras investigaciones han usado este tipo

de células en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la isquemia de extremidades, úlceras en pacientes diabéticos y las quemaduras.

Otra potencial aplicación es el uso de las ASC para la reducción de arrugas. Sin embargo, al administrarlas vía intradérmica en piel envejecida, aunque se encontró mejoría, no se obtuvo el mismo efecto que en jóvenes. Esto se debe a que existe una mayor proliferación en el caso de los donantes más jóvenes en comparación de las que provienen de personas mayores (Mazini *et al.*, 2020).

Varios estudios demuestran que las enzimas que producen melanina están moduladas por la composición de las células de la piel, por lo que una modificación de esta composición, al introducir en el tejido células madre derivadas del tejido adiposo, puede reflejarse en un desequilibrio de los factores que intervienen en la secreción de la melanina, que a su vez están implicados en el envejecimiento, dando lugar a un fallo general del proceso de creación de nuevas células más jóvenes (Mazini *et al.*, 2020).

A pesar de todas las posibles aplicaciones de estas células, hay que tener en cuenta que existe una estrecha integración de las ASC con la matriz extracelular del tejido adiposo y que, además, se caracterizan por estar interconectadas con otras células epiteliales, por lo que la separación del entorno puede limitar sus posibles usos. Otro factor que puede reducir la viabilidad de las células es el uso de anestésicos locales, haciendo que la efectividad del método se vea comprometida. Por último, según varios estudios las ASC pueden sufrir apoptosis a los pocos días del trasplante según los factores genéticos de cada paciente (Mazini *et al.*, 2020).

Por último, podemos decir que el mito que existe de la poca utilidad que posee el tejido adiposo no es más que eso. Gracias a todas las investigaciones sobre este tejido y las células y hormonas que lo componen se ha descubierto un tejido con múltiples aplicaciones en la clínica, consiguiendo así una fuente prometedora de células para el tratamiento y la curación de diferentes enfermedades mejorando las técnicas tradicionales. A pesar de ello, siguen existiendo limitaciones en el conocimiento de este tejido y las técnicas usadas, esto hace que los usos terapéuticos estudiados no se lleven a cabo de forma firme. Por lo que, aunque sea un trabajo esperanzador es necesario la realización de más estudios que concluyan todos los descubrimientos y que hagan posible que se dé luz verde para este tipo de terapias.

5. CONCLUSIONES

1. El exceso de grasas está implicado en el desarrollo de la obesidad y de la resistencia a la insulina, contribuyendo al síndrome metabólico.
2. La acumulación de grasa visceral en la parte superior del cuerpo está relacionada con una mayor incidencia de síndrome metabólico, mientras que la acumulación de grasa subcutánea en la región inferior del mismo se relaciona con un papel protector del tejido.
3. Tras la liposucción hay una variación transitoria de lípidos y de lipoproteínas en el organismo que producen la modificación de rutas metabólicas en las que participan.
4. El uso de células madre del tejido adiposo puede ser de gran utilidad en el tratamiento de diversas enfermedades.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Ghadban S, Bunnell B. Tissue-Derived Stem Cells: Immunomodulatory Effects and Therapeutic Potential. *Physiology*. 2020; 35(2): 125-133.
- Au-Yong ITH, Thorn N, Ganatra R, Perkins AC, Symonds ME. Brown adipose tissue and seasonal variation in humans. *Diabetes*. 2009;58(11):2583–7.
- Cinti S. El órgano adiposo: Las consecuencias para la prevención y el tratamiento de la obesidad. ECOG [en línea]. (Consultado 17 de Mayo de 2021): <https://ebook.ecog-obesity.eu/es/>
- Chen L., Chen X.W, Huang X., Song B.L, Wang Y., Wang Y. Regulation of glucose and lipid metabolism in health and disease. *Sci. China Life Sci.* 62, 1420–1458.
- Choi S.A, Lee Y.E, Kwak P.A, Lee J.Y, Kim S.S, Lee S.J, Phi J.H, Wang K.C, Song J., Song S.H, Joo K.M, Kim S.K. Clinically applicable human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells delivering therapeutic genes to brainstem gliomas. *Cancer Gene Ther.*, 22 (2015), pp. 302-311
- Clínicas Doctor Life [en línea]. (Consultado en Junio de 2021). (<https://www.clinicasdoctorlife.com/portfolio-item/sindrome-metabolico/>)
- Corina-Sosa B., Basurto L., Luqueño E., Robledo A., Mendieta-Zerón H., Oros-Pantoja R. Los colores del tejido adiposo y la relación con la irsina. *Cir Cir*. 2020; 88(5): 664-671
- Cook KS, Min HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR, Spiegelman BM. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science*. 1987;237(4813):402–405.
- Ertas G, Ural E, Ural D, Aksoy A, Kozdag G, Gacar G, et al. Comparative analysis of apoptotic resistance of mesenchymal stem cells iso-lated from human bone marrow and adipose tissue. *Sci World J*. 2012 ;2012:105698.
- Escobar Vega H., Bezares Ramos I., Lugo Alonso J., Expósito Jalturin A., León Rodríguez Y. Cambios en las fracciones lipídicas séricas tras la liposucción. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. 2014; 40 (2):249-259.
- Esteve Ràfols M. Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinol. Nutr*. 2014; 61(2):100-112

García DE, Julián-Jiménez A, en representación del Grupo de Trabajo Latinoamericano GTLATINFURG. Actualización de las Recomendaciones de actuación frente a casos de infección por el Nuevo Coronavirus (SARS-CoV-2). Segundo Documento Agosto 2020. Disponible en <https://flameoficial.com/>

Gartner LP, Hiatt JL. Atlas en color y texto de histología. 6ª ed. México: Médica Panamericana; 2015.

Gesta S, Tseng Y-H, Kahn R. Developmental origin of fat: Tracking obesity to its source cell. 2007;131:242-256.

Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. Eur. J. Endocrinol. 2014;170(5):R159–R171.

Goossens G. y Blaak E. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen?. Frontiers in Endocrinology. 2015. 6(55)

Gustafson, B.; Smith, U. Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. J. Biol. Chem. 2006, 281, 9507–9516.

Junqueira LC, Carneiro J. Histología básica: texto y atlas. 12ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015

Kahn C., Wang G, Lee K. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. JCI. 2019; 129(10):3990-4000.

Kim J, Kim HK, Cho HH, Bae YC, Suh KT, Jung JS. Direct comparison of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissues and bone marrow in mediating neovascularization in response to vascular ischemia. Cell Physiol Biochem. 2007;20:867–76.

Kim, S.M.; Lun, M.; Wang, M.; Senyo, S.E.; Guillermier, C.; Patwari, P.; Steinhauser, M.L. Loss of white adipose hyperplastic potential is associated with enhanced susceptibility to insulin resistance. Cell Metab. 2014, 20, 1049–1058.

Lenz M, C.W.Arts I, L.M.Peeters R, M. de Kok T, Ertaylan G. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. Scientific reports. 2020; 10:10433

Liang B CJ, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, Li J, Yu C, Nie F, Ma Z, Yang M, Nie P, Gao Y, Qian C, Hu M. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells 2020. [http:// chinaxiv.org/abs/202002.00084](http://chinaxiv.org/abs/202002.00084).

Liu Y, Sun W, Li J, Chen L, Wang Y, Zhang L, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. medRxiv. 2020.

Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B, Kern M, Leibiger IB, Moede T, Kelly ME, Chatterjee Bhowmick D, Murano I, Cohen P, Banks AS et al. Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. *Cell*. 2014;158(1):41-53.

Locke M., Windsor J., Dunbar P. Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and applications in surgery. *ANZJSurg.com* 2009; 10.1111/j.1445-2197

Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20,2358

Mazini L., Rochette L., Admou B., Amal S., Malka G. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21,1306

McLaughlin, T.; Lamendola, C.; Coghlan, N.; Liu, T.C.; Lerner, K.; Sherman, A.; Cushman, S.W. Subcutaneous adipose cell size and distribution: Relationship to insulin resistance and body fat. *Obesity* 2014, 22, 673–680.

Mediawebsocial. Sociedad Asturiana de Reumatología (SARE) [en línea]. [Consultado en Mayo de 2021]. Disponible en: <https://sare.org.es/que-es-la-atrosis>

Megías M, Molist P, Pombal MA. 2019. Tejidos animales. Atlas de histología vegetal y animal. Recuperado (20 de Abril de 2021) de : <http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>

Mentz H. Serum lipid changes following liposuction. En: Lipogenesis and Lipoplasty Seminar. Baylor Division of Plastic Surgery. Houston TX: 2001.

Nosalski R., Guzik T. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *British Journal of Pharmacology*. 2017 ; 174: 3496-3513

Pachón-Peña G, Yu G, Tucker A, Wu X, Vendrell J, Bunnell BA, Gimble JM. Stromal stem cells from adipose tissue and bone marrow of age-matched female donors display distinct immunophenotypic profiles. *J Cell Physiol.* 2011; 226(3):843-51.

Pineda CA, Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colombia Médica* [Internet]. 2008; 39(1):96-106. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28339113>

Richard AJ, White U, Elks CM, RD, and Stephens JM. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. *Endotext* [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. South Dartmouth (MA): <http://www.endotext.org/>; 2000-.

Rodríguez VM, Macarulla MT, Chávarri M, Portillo MP. Papel de las proteínas desacoplantes en la obesidad. *ANALES Sis San Navarra.* 2002; 25 (Supl. 1): 65-77

Rodriguez-Fontan F., Chahla J., Piuizzi N., Payne K., Muschler G., LaPrade R. et al. Células madre y progenitoras para la reparación de cartílago articular. *Revista latinoamericana de cirugía ortopédica.* 2016; 1(2): 66-76

Rogers C., Harman R., Bunnell B., Schreiber M., Xiang C., Wang F. Rationale for the clinical use of adipose-derived mesenchymal stem cells for COVID-19 patients. *Journal of Translational Medicine.* 2020; 18:203

Rolla A. Nuevos componentes del síndrome de resistencia insulínica. *Medwave.* 2003; 3(9). <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/999>

Shiffman MA. Prevention and treatment of liposuction complications. En: *Body Contouring. Art, Science and Clinical Practice* [Editores: Shiffman MA, Di Giuseppe A]. Springer Berlin. Heidelberg: 2010. pp. 553-563

Si Z., Wang X., Sun C., Kang Y., Xu J., Wang X. Adipose-derived stem cells: Sources, potency, and implications for regenerative therapies. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019; 114: 108765

Soler-Vázquez M., Mera P., Zagmutt S., Serra D., Herrero L. New approaches targeting brown adipose tissue transplantation as a therapy in obesity. *Biochemical Pharmacology.* 2018; 155: 346-355.

Spalding, K.L.; Arner, E.; Westermark, P.O.; Bernard, S.; Buchholz, B.A.; Bergmann, O.; Blomqvist, L.; Hoffstedt, J.; Näslund, E.; Britton, T.; et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008, 453, 783–787.

U.S. National Library of Medicine. MedlinePlus [en línea]. 2020. Disponibilidad en: <https://medlineplus.gov/spanish/pheochromocytoma.html>. [Consultado en Abril de 2021]

Wang Q.A., Tao C., Gupta R.K., Scherer P.E. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat. Med.* 2013;19:1338–1344.

Zhao L., Johnson T., Liu D. Therapeutic angiogenesis of adipose-derived stem cells for ischemic diseases. *Stem Cell Research & Therapy.* 2017; 8:125