

El tejido adiposo beige: Nuevas avenidas en el manejo de la obesidad

198

Beige adipose tissue: New avenues in the management of obesity

 Glenda Paola Ortiz MD¹, glenda.ortiz.55@est.ucacue.edu.ec.

 Rina Elizabeth Ortiz Benavides MD, MSc, PhD¹, rortiz@ucacue.edu.ec

¹Universidad Católica de Cuenca. Cuenca-Ecuador.

Correo electrónico: glenda.ortiz.55@est.ucacue.edu.ec

Received/Recibido: 12/24/2021 Accepted/Aceptado: 03/19/2022 Published/Publicado: 04/25/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6785299>

Resumen

La obesidad se caracteriza por la expansión anormal del tejido adiposo y es la responsable de la inflamación sistémica que se relaciona con la etiopatogenia de múltiples patologías. El descubrimiento de que el tejido adiposo está formado no solamente por adipocitos blancos que acumulan lípidos, sino también por adipocitos termogénicos de tipo marrón y beige que oxidan ácidos grasos y glucosa para generar calor ha cambiado totalmente la visión sobre el tejido adiposo.

Los adipocitos marrones expresan UCP1 en estado basal, sin embargo, su expresión es limitada en seres humanos adultos, en tanto que los adipocitos beige en estado basal muestran un fenotipo de almacenamiento y al recibir ciertos estímulos especialmente el frío y la estimulación β adrenérgica cambian a un fenotipo de disipación de energía, incrementando el gasto energético, fomentando la pérdida de peso y mejorando la salud metabólica en modelos experimentales.

Por este motivo, esta revisión busca analizar en detalle el origen, la función, la genética, y los factores que intervienen en la expresión de las propiedades termogénicas de los adipocitos beige de forma de extrapolar los beneficios observados en mamíferos pequeños a los seres humanos.

Palabras clave: tejido adiposo beige, pardeamiento, microARN, obesidad, adipogénesis, adipocito.

Abstract

Obesity, characterized by the expansion of adipose tissue, is responsible for systemic inflammation that is related to the etiopathogenesis of multiple pathologies; The discovery that adipose tissue is made up not only of white adipocytes that accumulate lipids, but also of brown and beige thermogenic adipocytes that consume fatty acids and glucose to generate heat, thus contributing to energy expenditure, has completely changed the view of adipose tissue.

Brown adipocytes express UCP1 in the basal state, however, its expression is limited in adult humans, while beige adipocytes in the basal state show a storage phenotype and upon receiving certain stimuli, especially cold and β -adrenergic stimulation, change to an energy dissipation phenotype, thus contributing to energy expenditure, weight loss and improved metabolic health in obese rodents.

Therefore, a detailed understanding of the origin, morphology, function, genetics is sought, as well as the triggering factors that intervene in the expression of thermogenic properties that allow the recruitment and activation of beige adipocytes and thus extrapolate the benefits observed in small mammals. to human beings.

Keywords: beige adipose tissue, browning, microRNA, obesity, adipogenesis, adipocyte.

La prevalencia de la obesidad ha aumentado de manera alarmante convirtiéndose en una pandemia de muy difícil control, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el 2025 uno de cada cinco adultos en el mundo será obeso¹. La obesidad se define como una enfermedad crónica causada por el desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico, que lleva a la expansión del tejido adiposo². El almacenamiento excesivo de grasa convierte al tejido adiposo en un tejido disfuncional que se relaciona con el desarrollo de enfermedades cardio vasculares, metabólicas³, y diversos tipos de cáncer⁴, incrementado el riesgo de mortalidad⁵.

El tejido adiposo fue considerado inicialmente como un sistema de depósito y almacenamiento de energía, pero en la actualidad, es claro que tiene funciones metabólicas, termogénicas⁶, e inmunológicas que contribuyen en la homeostasis metabólica, generando señales pro y anti-inflamatorias⁷ que en caso de disfunción se expresa como enfermedad.

El tejido adiposo, tanto en mamíferos como en humanos, está formado por dos tejidos muy distintos, el tejido adiposo blanco (WAT), que es el más abundante y cuya principal función es el almacenamiento de energía en forma de lípidos⁸. En individuos con obesidad la hipertrofia de adipocitos blancos y el estrés del retículo endoplásmico liso por hipoxia y factores como el ácido palmítico, es la responsable de alteraciones metabólicas que conllevan a una meta-inflamación⁹. En contraste, el tejido adiposo marrón (BAT) se encuentra en zonas limitadas del organismo¹⁰, y desde hace algo más de una década se conoce que humanos adultos también poseen BAT funcional¹¹. La principal función del BAT es la termogénesis facultativa mediada por la proteína desacoplante 1 (UCP1); por lo que la presencia de BAT se relaciona con un fenotipo saludable en adultos, aunque su presencia y funcionalidad es inversamente proporcional a la edad e índice de masa corporal¹⁰. Por este motivo, se ha convertido en objeto de investigación activa que permita, en un futuro, el aprovechamiento de sus propiedades termogénicas como una oportunidad para el tratamiento efectivo para la obesidad^{8,12,13}.

En el 2010 Petrovic et al.¹⁴ describió por primera vez la existencia de un tercer tipo de células adiposas con morfología y linaje distinto a los dos tipos ya conocidos a los que denominó adipocitos brite, ubicados en sitios anatómicos correspondientes al WAT. Paradójicamente estos adipocitos mostraban propiedades termogénicas características de adipocitos marrones, por lo que Petrovic examinó el WAT del epidídimo (considerado el WAT más puro), y lo expuso a estimulación de los receptores PPAR γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas) evidenciando que un pequeño porcentaje de estos adipocitos expresaron PGC-1 α (Coactivador-1 alfa del receptor

activado por proliferador de peroxisomas), experimentaron mitocondriogénesis, y que además, al ser estimulados con noradrenalina expresaron UCP1, mostrando alta capacidad termogénica. Sin embargo, estas células que expresan UCP1 y genes de adipocitos blancos, no expresaron ni el programa completo de los adipocitos blancos ni el de los adipocitos marrones clásicos, por lo que se concluyó que se trataba de un nuevo tipo de célula adiposa.

En 2012, Wu et al.¹⁵ al cultivar adipocitos blancos de depósitos subcutáneos evidenció que estas células en estado basal mostraban características similares a la de los adipocitos blancos, sin embargo, al recibir ciertos estímulos, las células cambiaron de un fenotipo de almacenamiento a un fenotipo de disipación de energía con capacidad termogénica similar a los adipocitos marrones, proceso denominado pardeamiento, confirmando la existencia de los adipocitos brite, denominándolos adipocitos brite o beige (BeAT).

Ya que el BAT y BeAT muestran una menor respuesta a citoquinas pro-inflamatorias, mayor gasto energético y mejora en la salud metabólica¹⁶, su estudio se ha convertido en una prioridad para el desarrollo de intervenciones fisiológicas, farmacológicas¹², genéticas¹⁷, que abran una nueva oportunidad en el tratamiento de la obesidad para el pardeamiento del WAT.

Por tal motivo, es necesaria la búsqueda de nuevas avenidas a partir de enfoques novedosos, por lo que este trabajo tiene como objetivo sintetizar el estado del arte en el origen, genética, la fisiología y los aspectos moleculares del tejido adiposo beige.

El tejido adiposo

La importancia del tejido adiposo ha sido subestimada, responsabilizándolo únicamente por alteraciones metabólicas que presentan individuos con obesidad⁹, sin embargo, los avances en el conocimiento durante la última década demuestran que el tejido adiposo al estar formado por el WAT, BAT y BeAT, que muestran características morfológicas, fisiológicas y genéticas diferentes, también desempeña un papel fundamental en la preservación de la salud en seres humanos¹⁸. El sistema nervioso central (SNC) juega un papel fundamental en el desarrollo y función de los distintos tipos de tejido adiposo¹⁹, el sistema nervioso autónomo (SNA) a través del sistema nervioso simpático (SNS) y parasimpático (SNP) inervan tanto el WAT y BAT, y regulan la lipólisis y homeostasis energética²⁰.

El WAT se desarrolla a partir del mesodermo en la etapa embrionaria; en roedores se ubica principalmente en la región inguinal (iWAT) y peri-gonadal (gWAT)²¹; en los seres humanos se encuentra de manera extensa en el tejido celular subcutáneo (scWAT). También podemos conseguirlo asociado con el tracto digestivo como WAT visceral (vWAT), corazón (WAT epicárdico), riñón (WAT perirrenal), pulmón (WAT pulmonar) y arterias (WAT periadventicial)²². El WAT está formado por adipocitos uniloculares que contienen una gran gota de triacilglicéridos (TAG), un núcleo periférico y pocas mitocondrias con pobre diferenciación

ubicadas cercanamente a la porción más gruesa de la membrana celular; por lo tanto, su función es el almacenamiento de lípidos en forma de TAG⁸ que son liberados en respuesta a necesidades sistémicas²³. Actualmente el WAT es estudiado como un órgano endocrino que secreta múltiples adipocinas con efectos pro y anti inflamatorios².

El BAT se desarrolla a partir de adipomiocitos que se encuentran en el dermomiocito central. Estos precursores expresan Myf5+ (precursor que codifica el factor miogénico 5), gen que también se expresa en el linaje de miocitos de músculo esquelético²⁴. El BAT está formado por adipocitos que contienen un núcleo central, múltiples gotitas pequeñas de lípidos y muchas mitocondrias. El BAT expresa varios genes termogénicos, entre éstos, el gen de la UCP1, una proteína de la membrana mitocondrial interna que desvía parte de la energía producida a partir de la oxidación de los nutrientes hacia la producción del calor en estado basal⁶, por lo que la función principal del BAT es la termogénesis facultativa sin escalofrío¹². El BAT tiene una rica vascularización y una densa inervación por el SNS lo que favorece su respuesta a estímulos termogénicos²⁵⁻²⁷, contribuyendo en el gasto energético, niveles de glucosa y peso corporal²³.

Hasta hace poco se consideraba que el BAT no era un tejido importante en volumen y función en los seres humanos adultos, pero Cypess et al.¹⁰ en el 2010 al analizar tomografías por emisión de positrones y tomografías computarizadas (PET-CT) con 18F-fluorodesoxiglucosa (18 F-FDG), encontró BAT funcional en el depósito cervical-supraclavicular superficial y lateral a los músculos esternocleidomastoideos. En aquellos pacientes que presentaron alta captación de 18F-FDG evidenció la presencia de BAT entre los músculos subescapular y pectoral, paraespinales torácicos y abdominales, mientras que en la región perirrenal se observó BAT poco funcional. La presencia de BAT funcional fue más frecuente en personas de sexo femenino, menores de 50 años y con valores más bajos de glicemia en ayunas e índice de masa corporal; además, observó que la cantidad de BAT funcional aumentó de manera considerable en personas expuestas a temperaturas frías, y disminuyó en aquellos que recibían tratamiento con fármacos betabloqueantes.

Tejido adiposo beige

En roedores se identificó con claridad la existencia de dos tipos distintos de tejido adiposo, el WAT y BAT, siendo el BAT funcional durante toda la vida del roedor, sin embargo, se observaron claras variaciones de la coloración de los depósitos adiposos al exponerlos a 6°C, o posterior a la administración de agonistas β adrenérgicos, evidenciando un cambio de coloración de los depósitos blancos a marrón; asumiéndose que en ciertos depósitos existía una mezcla de adipocitos blancos y marrones, y por tanto, la coloración dependía del tejido adiposo predominante²⁸. Tras el descubrimiento de la existencia de BAT funcional en humanos adultos se observó un fenómeno similar, ya que la cantidad de BAT aumentó en personas expuestas al frío, considerando de la misma manera que eran adipo-

citocitos marrones los que aumentaban ante estos estímulos¹⁰. Sin embargo, en 2010 Petrovic et al.¹⁴ determinó que estas células marrones que aparecen en medio de los depósitos de WAT, presenta ciertas características morfológicas, fisiológicas y genéticas distintas a los adipocitos blancos y marrones, denominándolas adipocitos brite/beige.

El BeAT llamado también inducible, ya que son inducidos a desarrollarse al recibir ciertos estímulos²³, se localiza en todos los depósitos de WAT, y en condiciones basales es muy difícil identificarlo ya que muestra gran similitud con adipocitos blancos, sin embargo, al recibir estimulación que desencadene la expresión de característica de adipocitos beige es fácilmente diferenciable de los adipocitos blancos que lo rodean^{15,28}. Los adipocitos beige se caracteriza por compartir particularidades de adipocitos blancos y adipocitos marrones¹², en estado basal expresan niveles muy bajos de genes termogénicos entre estos las UCP1, lo que los hace similares a los adipocitos blancos, en tanto que al ser estimulados la expresión de UCP1 se eleva y por tanto sus propiedades termogénicas son similares a la de los adipocitos marrones, cambiando de un fenotipo de almacenamiento a un fenotipo de disipación de energía; propiedad que no tiene las otras células grasas¹⁵.

Rosenwald et al.²⁹ demostró que las propiedades termogénicas de los adipocitos beige estimulados con el frío se invierten a las 5 semanas de adaptación cálida, expresando características de adipocitos blancos, sin embargo, al exponerlos nuevamente al frío vuelven a presentar características termogénicas evidenciando así su plasticidad celular.

La principal función de los adipocitos beige, al igual que los adipocitos marrones es usar como sustratos glucosa y ácidos grasos libres, y convertir estas moléculas en calor en lugar de ATP, incrementando la tasa metabólica y por consiguiente logrando la reducción del porcentaje de grasa corporal y glucemia³⁰. A diferencia de los adipocitos marrones cuyos depósitos son limitados y presentan una relación inversamente proporcional con el índice de masa corporal (IMC) y la edad^{10,31}, los adipocitos beige se ubican de manera extensa en medio del WAT y al ser estimulados con norepinefrina mostraron adecuada captación de glucosa en humanos independientemente de la edad e IMC³¹.

Morfología

Los adipocitos beige están formados por un núcleo central, múltiples gotas pequeñas de lípidos de tamaño variable, y muchas mitocondrias, sin embargo, solo un porcentaje pequeño presenta diferenciación completa de mitocondrias similar a la de los adipocitos marrones que expresan en su membrana UCP1, por lo que tienen un potencial termogénico variable^{15,32}. También se ha identificado una fracción de adipocitos beige con un fenotipo intermedio formado por una gota grande de lípido y una o más gotitas lipídicas circundantes, considerado un fenotipo transitorio durante el proceso de interconversión^{29,33} en el que también se expresa PRDM16 (dominio homólogo PRD1-BF-1-RIZ1 que contiene proteína-16)³⁴.

El tejido adiposo está formado principalmente por adipocitos maduros que se encuentran en medio de un microambiente formado por una población heterogénea de células denominada fracción del estroma vascular (FSV), que juega un papel fundamental en el desarrollo de adipocitos beige²⁹. La FSV resultante de la digestión enzimática de los adipocitos está formada por una población heterogénea de células entre las que se encuentran preadipocitos, fibroblastos, células inmunitarias (linfocitos, macrófagos, células mieloides), células neuronales, células endoteliales, células de músculo liso, células progenitoras hematopoyéticas y células madre mesenquimales (MSC)^{35,36}.

La melatonina ha demostrado ser un importante inductor para la adipogénesis beige estimulando la diferenciación de novo a partir de MSC, estos adipocitos beige expresan niveles importantes de UCP1 y PGC1- α y CITED1 (transactivador 1 que interactúa con Cbp/p300)³⁷. La genisteína, una isoflavona de la proteína de la soya, también ha demostrado beneficiosos en la diferenciación de MSC en adipocitos beige que expresaron UCP1, PDRM-16, PGC1 α , CIDEA (Efactor A similar a DFFA inductor de muerte celular), sin embargo, este resultado se evidenció en individuos normopeso, mientras que sujetos con obesidad y resistencia a la insulina presentaron cambios poco significativos en la expresión de genes termogénicos.

El aumento de las angiogénesis es fundamental para el pardeamiento del WAT y la funcionalidad de los adipocitos beige. Los tejidos altamente vascularizados con presencia de capilares en expansión secretan factores pro-angiogénicos entre estos el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) que estimula la formación y la funcionalidad de progenitores de adipocitos beige, siendo común la presencia de adipocitos termogénicos en el tejido adiposo peri-adventicial³⁸.

Origen de los adipocitos beige

Ya que los adipocitos beige se desarrollan en medio del WAT y expresan genes termogénicos característicos de adipocitos marrones, surgió el interés por conocer si los adipocitos beige descienden de progenitores marrones, blancos o representa un nuevo linaje celular¹⁴. Entre las posibles teorías se contempla la trans-diferenciación fisiológica reversible en respuesta a necesidades energéticas o exposición a ciertos estímulos^{25,28,39}. Himms et al.³³ encontraron que posterior a la exposición a agonistas de los receptores β_3 adrenérgicos (ADR β_3) la mayoría de adipocitos beige que se desarrollaron provenían de la trans-diferenciación de células únicas que se convierten en multiloculares con alto contenido de mitocondrias y UCP3, mientras que una minoría de adipocitos beige se desarrollaron de una célula que originó adipocitos marrones típicos con alto contenido de UCP1.

La segunda teoría sustenta la diferenciación de novo, en la que se considera que los adipocitos beige provienen de un linaje diferente al de los adipocitos blancos y marrones^{14,35}. Sabiendo que los adipocitos blancos provienen de fibroblastos que expresan Hcox9 (Homeobox C9) y tcf21

(factor de transcripción 21), mientras que los adipocitos marrones al igual que los miocitos proviene de un linaje myf5+ caracterizado por miR-206, Petrovic et al.¹⁴ demostraron que los adipocitos beige expresan Hcox9 y UCP1, pero no expresan la genética completa de adipocitos blancos ni marrones, considerando así que estas células provienen de un linaje diferente, hecho que ha sido confirmada por múltiples autores^{12,24,40}.

Wang et al.³⁵ mediante un modelo genético denominado ratón Adipo Chaser, monitoreó la adipogénesis en el tejido adiposo subcutáneo durante el desarrollo. Los adipocitos fueron estimulados con exposición al frío o con ADR β_3 , evidenciando la presencia de pequeños adipocitos color beige multiloculados que provenían de adipocitos diferenciados de novo que expresaban CITED1, Cd137+ (miembro 9 de la superfamilia de receptores de TNF), precursores beige, y no de la trans-diferenciación de adipocitos blancos maduros preexistentes.

Una nueva teoría ha sido expuesta por Long et al.⁴¹ en 2014, que usando tecnología de purificación por afinidad de ribosomas (TRAP) realizó un mapeo genético e identificó una firma genética similar a músculo liso y tejido adiposo beige de múltiples depósitos, utilizó un Cre Impulsado por el Myh11, que es el marcador más selectivo para músculo liso, y posterior a someter a un protocolo de exposición al frío se pudo observar un alta señal de inmunofluorescencia en las células marcadas Cre-positivo. Igualmente, las MSC marcadas originaron adipocitos multiloculares, concluyendo que existe una estrecha relación entre el linaje Myf11 del músculo liso con adipocitos beige, pero no con adipocitos marrones. Las MSC marcadas dieron origen a adipocitos beige in vivo, mientras que in vitro la exposición a PRDM16 convirtió las MSC aórticas en adipocitos beige positivos para UCP1, demostrando que al menos un subconjunto de células beige surge de un origen similar al músculo liso.

Figura 1. Origen de adipocitos blanco, marrón y beige. Las células mesenquimales dan origen a diferentes linajes celulares, entre estos Myh11, Myf5- y Myf5+, que se han relacionado con el origen de los adipocitos. El linaje Myf5- origina pre-adipocitos blancos marcados por Tcf21 (factor de transcripción 21), que se convierten en adipocitos blancos maduros formando el WAT (tejido adiposo blanco). El linaje miogénico Myf5+ da origen a 2 tipos de células progenitoras: los mioblastos, que al diferenciarse originan las células de músculo esquelético; y los pre-adipocitos marrones identificados por la expresión genética de Zic1 (proteína de dedo de zinc del ARNm del cerebelo 1), que se convierten en adipocitos marrones maduros, formando el BAT (tejido adiposo marrón). Cabe recalcar que no se ha encontrado relación entre el origen de adipocitos marrones y beige. Tanto el linaje Myh11, que origina células musculares lisas y el linaje Myf5- pueden originar pre-adipocitos beige identificados por la expresión de TMEB26 (proteína transmembrana 26), TBX1 (factor de transcripción del desarrollo 1), Cd137 (miembro 9 de la superfamilia de receptores de TNF) y Epsti1 (proteína

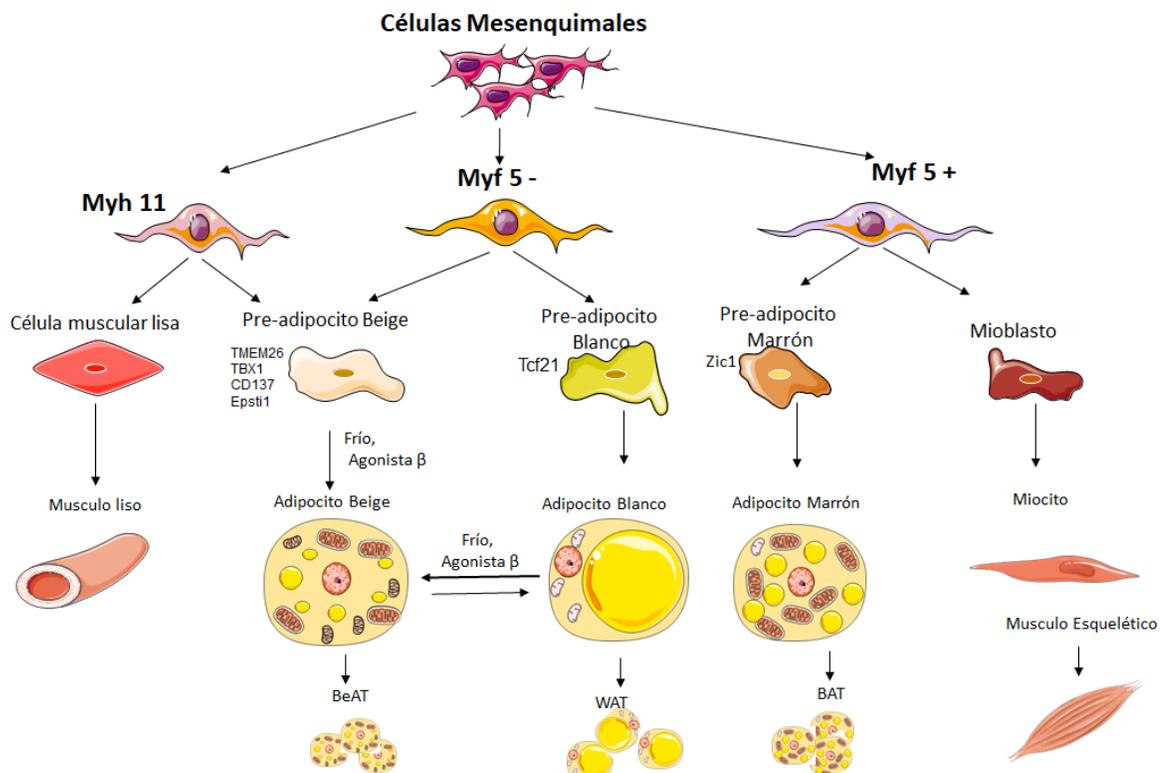
de interacción del estroma epitelial. 1) Al exponer a los pre-adipocitos beige a agonistas β adrenérgicos o al frío se convierten en adipocitos beige maduros como resultado de la diferenciación de novo. Los adipocitos beige también pueden surgir de la trans-diferenciación a partir de adipocitos blancos maduros al ser estimulados. Las propiedades termogénicas de los adipocitos beige disminuyen progresivamente al eliminar el estímulo que desencadenó el pardeamiento, mostrando características de adipocitos blancos.

En mamíferos se ha identificado una nueva subpoblación de adipocitos que se desarrollan en la etapa embrionaria y están marcados por la señalización intracelular activa de Wnt/ β -catenina, denominados adipocitos Wnt+. Estos adipocitos derivan de precursores adipogénicos de la SVF, principalmente en el BAT interescapular, del iWAT, en menor proporción en el WAT epididimario, así como de células estromales de médula ósea en roedores. Para determinar si las células estromales de la médula ósea humana también tenían esta capacidad de diferenciación, se cultivaron en medios pro-adipogénicos evidenciando la presencia de adipocitos Wnt+. Los adipocitos Wnt+ muestran características moleculares y genéticas distintas a los adipocitos clásicos, y expresan también UCP1, Cox8b, Elvo3, entre otros que denotan sus propiedades termogénicas; además se relaciona con la vía de señalización de la insulina, esencial para la diferenciación y mantenimiento de los adipocitos. Los adipocitos Wnt+ se relacionaron con el origen de al menos un linaje de adipocitos beige, ya que al

exponerlos a 6°C o a ADR β 3 se evidenciaron dos mecanismos: el primero la conversión directa de adipocitos Wnt+ a adipocitos beige diferenciados (teniendo en cuenta que los adipocitos Wnt+ son diferentes a los preadipocitos beige); y la segunda, mediada por su acción paracrina al estimular el pardeamiento de adipocitos cercanos, por lo que parece que los adipocitos beige UCP1+ generalmente se encuentran cercanos a los adipocitos Wnt+. La importancia de los adipocitos Wnt+ se ha destacado aún más, al observar que en roedores con agotamiento o ablación de adipocitos Wnt+ se evidenció un deterioro en el pardeamiento del iWAT e una intolerancia a la glucosa, mientras que la implantación de adipocitos Wnt+ inducidos exógenamente mejoró el metabolismo sistémico de la glucosa⁴².

La investigación del linaje de adipocitos en seres humanos se ha desarrollado con gran éxito con el uso de células madre pluripotentes (PSC), bien sea, embrionarias (ESC) como pluripotentes inducidas (hiPSC), logrando esclarecer el origen de los diferentes linajes adipocitarios, y determinando que el mesodermo no es el único que origina PSC. Un estudio reciente sugiere que la cresta neural (CN) (derivada del neuroectodermo) al diferenciarse en MSC también puede dar origen a los diferentes linajes de adipocitos; la estimulación con ácido retinoico potencia el desarrollo del linaje blanco, en tanto que inhibe el desarrollo de linajes termogénicos. Los adipocitos marrones y beige que no se originan a partir del mesodermo expresan PAX3+, que es un marcador del origen embrionario de la CN. Estos adipocitos se localizan con gradiente desde la

Figura 1



parte superior a la inferior del cuerpo, por lo que predominan en la región facial, en tanto que los adipocitos derivados del mesodermo se localizan en zonas caudales⁴³.

Las hiPSC derivadas de FOXF1⁺ mesodermo espláncico se diferencian de las MSC derivadas de FOXF1 (FD-MSC), por que muestran mayor transcripción de genes marcadores del tejido adiposo beige como TMEM26 (proteína transmembrana 26), CITED1 y CD137, pero no ZIC1, y originan adipocitos beige maduros que expresan UCP1. Estas células muestran mayor tasa de respiración basal ligada a ATP y fuga de protones, e igual respiración mitocondrial en relación a los adipocitos beige derivados de depósitos sWAT humanos; además, los adipocitos beige derivados de hiPSC expresan receptores adrenérgicos $\beta 1$ y $\beta 3$ por lo que mostraron respuesta a la estimulación β adrenérgica comparable con los adipocitos beige del sWAT⁴⁴.

Marcadores específicos para adipocitos beige

Los adipocitos beige expresan un patrón genético diferente a las otras células adiposas, por lo que la identificación de marcadores específicos que permitan el reclutamiento y activación de estas células se ha convertido en una prioridad⁴⁵. Wu et al.¹⁵ determinó que los principales marcadores específicos para adipocitos beige en estado basal eran TMEM26, TBX1 (factor de transcripción del desarrollo 1) y CD137; en tanto que expresan AP2 (proteína fijadora de ácidos grasos específica para adipocitos), adiponectina, adiposina, y PPAR en niveles similares a adipocitos blancos, y niveles muy bajos UCP1 y Cox7a1 (subunidad 7a1 de la citocromo c oxidasa) considerados marcadores característicos de adipocitos marrones. De Jong et al.⁴⁵ identificaron la expresión de Epsti1 (proteína de interacción del estroma epitelial 1) como marcador específico para adipocitos beige, que inicialmente fue considerada un marcador de adipocito marrón, sin embargo, su expresión fue mucho mayor en células beige. Por lo que en estado basal la presencia de los cuatro marcadores considerados específicos para adipocitos beige TMEM26, TBX1, CD137 y Epsti1 muestran información específica para su identificación. Cabe señalar que en cultivos celulares estos marcadores disminuyeron, sin embargo, los niveles bajos de estos marcadores en adipocitos estimulados no indican que el tejido no sea brillante⁴⁵. Por otro lado, Srivastava et al.⁴⁶ determinaron que los ratones que expresan CD137 presentaron mayor resistencia a la estimulación con el frío, menor pardeamiento y menor expresión de genes termogénicos en relación a ratones que carecían de Cd137, lo que se ha relacionado con mecanismos que involucran citocinas proinflamatorias, incluido el IFN- γ (interferón gama), un potente inductor de macrófagos tipo 1 (M1) que ha demostrado efectos inflamatorios y antibeinging, en tanto que los ratones CD137 Knockout expresan mARNs que codifican macrófagos tipo 2 (M2) con efectos benéficos en el pardeamiento. Por otro lado, posterior a la exposición al frío los niveles de TMEM26⁴⁷, TBX1 y Epsti1⁴⁵ disminuyeron de manera marcada en adipocitos beige diferenciados, lo que sugiere que estos marcadores se encuentran altamente expresados en precursores de adipoci-

tos beige, pero disminuyen una vez que el adipocito se ha diferenciado. No obstante otro estudio demostró que los niveles de TMEM26 y TBX1 aumentaron posterior a la exposición al frío⁴⁷, por lo que aún no está clara la expresión de estos marcadores en adipocitos beige diferenciados.

Los adipocitos beige diferenciados expresan varios genes termogénicos similares a adipocitos marrones⁴¹. Walden et al.⁴⁸ describieron el Hoxc9 (Homeobox C9) como un marcador específico para adipocitos beige estimulados, aunque se expresan también en adipocitos blancos. García et al.⁴⁷ determinaron que con la exposición al frío, la expresión de UCP1, CIDEA y Cox8b (citocromo C oxidasa subunidad VIIIb mitocondrial) se elevaron notoriamente, y a pesar de ser marcadores para adipocitos marrones, son útiles para determinar el pardeamiento permitiendo distinguirlos de los adipocitos blancos.

Por otro lado, Zhang et al.⁴⁹ investigaron las características genéticas de adipocitos beige en cerdos tibetanos resistentes al frío en los que se ha evidenciado deposiciones con cantidades reducidas de grasa. Es conocido que los cerdos carecen de BAT funcional y UCP1, por lo que las propiedades termogénicas al exponerlos al frío se deben a la presencia de adipocitos beige funcionales que muestran características morfológicas y fisiológicas ya observadas tanto en roedores como en humanos. El mapeo genético de adipocitos beige porcinos cultivados corroboraron la expresión elevada de PPAR-GC1a (coactivador 1 alfa del receptor PPARg), EBF2 (helix-loop-helix Early B-Cell Factor-2), TFAM (factor de transcripción mitocondrial A), y KCNK3 (canal de potasio K3), y genes relacionados con la vía de la fosforilación oxidativa mitocondrial, como PDK4, DIO2 (desyodasa 2), CD137 y CIDEA, validando los resultados conocidos tanto en roedores como en humanos. Además, se identificaron 2 genes específicos relacionados con la diferenciación y funcionalidad de adipocitos beige porcinos, el primero, es un componente de la familia de las integrinas, el ITGa2 (integrina alfa-2), que se eleva en adipocitos beige; en contraste, la transfección de este gen con si-ITGa2 en diferentes días de diferenciación adipocitaria provocó una disminución de ITAG2, UCP3, DIO2, PDK4 y PPAR-GC1a, además dificultó la diferenciación de adipocitos beige, provocando la acumulación de lípidos en estas células que mostraron menor tasa de respiración mitocondrial y fuga de protones. El segundo gen identificado relacionado con la adipogénesis beige fue calponina 1 (CNN1), conocido como un marcador específico para células musculares lisas, mientras que se expresa en niveles bajos en BAT humano, por lo que su acción se relaciona negativamente con la adipogénesis beige.

Aunque se han logrado grandes avances, aún no se establece con total claridad marcadores específicos para adipocitos beige por lo que se espera que estudios futuros mejoren la comprensión de su expresión genética⁵⁰.

¿Qué es el pardeamiento?

Se denomina pardeamiento, dorado o beiging a la aparición de adipocitos termogénicos en sitios anatómicos

correspondientes a WAT tras recibir ciertos estímulos¹². El pardeamiento debe confirmarse tanto por el aumento de niveles de UCP1, como por su funcionalidad demostrando el desacoplamiento en la respiración⁵¹. Este fenómeno fue descrito por primera vez por Collins et al.⁵² en 1997 al valorar la respuesta a la administración de una dieta rica en grasas suplementada con ADR β 3 en ratones obesos, en los que se evidenció que el gWAT y scWAT contenían cantidades importantes de ARNm de UCP (proteína desacopladora mitocondrial), asumiendo que la suplementación con ADR β 3 inducía la expresión de adipocitos marrones que se ubicaban en medio del WAT.

Los beneficios de la expresión de genes termogénicos en el WAT fueron reportados inicialmente por Kopecky et al.⁵³ en 1995, al desarrollar un ratón transgénico en el que el promotor del gen aP2 (adipocito p2) estimulaba la expresión de UCP en adipocitos blancos, evidenciando un aumento de los niveles de ARNm de UCP, y la presencia de UCP inmunorreactiva en el WAT. Además, se constató la presencia un nuevo tipo de adipocito que no almacenaba lípidos en el gWAT, por lo que estos roedores transgénicos gracias al efecto de la UCP en WAT lograron disminuir las reservas de scWAT y pérdida de peso.

Posteriormente se han realizado múltiples investigaciones en roedores, y desde que se conoce sobre la presencia de tejido adiposo beige en personas adultas se ha convertido en objeto de estudios que permitan dilucidar los mecanismos que intervienen en el pardeamiento del WAT⁵⁴, así como su efectividad para la pérdida de peso y mejora de la salud metabólica⁵⁵, esto es, una contribución importante en el gasto energético⁵⁶, que permita mejorar la sensibilidad a la insulina, los niveles de glucosa y el metabolismo lipídico⁵⁴.

Vámos et al.⁵⁷ en su estudio utilizó células estromales primarias derivadas de tejido adiposo humano (hASC) subcutáneo abdominal, las diferenció durante 14 días en medio adipogénico beige, y luego las expuso 14 días adicionales al coctel adipogénico beige o lo reemplazo por un coctel adipogénico blanco con y sin agonista de PPAR γ (rosiglitazona) respectivamente; los adipocitos beige expuestos durante 28 días a rosiglitazona mostraron un aumento marcado de UCP1, en tanto que los adipocitos que cambiaron a un coctel blanco sin rosiglitazona a los 28 días mostraron una disminución marcada del gen y la proteína UCP1 y CIDEA, en tanto que aumentaron los niveles del gen LEP que codifica leptina a niveles comparables con adipocitos blancos; estos adipocitos acumularon progresivamente gotas grandes de lípidos y a la semana mostraron una reducción del número de mitocondrias, la autofagia mitocondrial se indujo de manera marcada en la transición de beige a blanco a través de la activación de vías dependientes e independientes de parkina. En contraste, en los adipocitos beige expuestos a rosiglitazona durante 28 días se reprimió la autofagia y la tasa consumo de oxígeno basal (OCR) fue mayor en relación a los que se expusieron 14 días, mientras que la tasa de OCR en los adipocitos que se expusieron durante 14 días a coctel blanco fue menor a

la de los adipocitos beige pero mayor a la de los blancos, por lo que es importante la búsqueda de mecanismos que permitan suprimir la mitofagia, y por lo tanto, prolongar el mantenimiento de los adipocitos beige diferenciados.

Es importante tener en cuenta que el iWAT es el más susceptible al pardeamiento, no obstante solo el 16% de células que se encuentran en él son beige⁵⁸ por lo que es posible que el WAT en cualquier localización puede sufrir pardeamiento bajo estimulación adecuada³³. Los principales mecanismos para desencadenar el pardeamiento son las temperaturas bajas⁵⁹, estimulación beta adrenérgica⁶⁰, ejercicio⁶¹, tratamientos genéticos⁶², fármacos⁵¹, dietas hipocalóricas, suplementación alimenticia⁶³, entre otros que han demostrado influir en el pardeamiento con beneficios en el metabolismo de individuos con obesidad.

El papel del sistema inmune en el pardeamiento

El sistema inmune ha demostrado ser fundamental en el pardeamiento. Las células linfoides innatas del grupo 2 (IL-2) que se encuentran presentes en el WAT tanto de roedores como humanos, producen péptidos de metionina-encefalina que actúan directamente sobre los adipocitos para regular al alza de los niveles de expresión UCP 1, así también, la IL-33 induce el pardeamiento de los adipocitos y juega un papel fundamental en el mantenimiento de la funcionalidad de IL-2, con efectos beneficiosos en la salud metabólica⁶⁴. En animales termo-adaptados, independientemente de la estimulación térmica o actividad física, la administración de IL-4 logra una activación alternativa de los macrófagos provocando una mayor expresión de genes termogénicos con mayor consumo de oxígeno en el BeAT⁶⁵.

El Prdm16 es un co-regulador transcripcional que controla el desarrollo de los adipocitos marrones⁶⁶, sin embargo, también se expresa en valores similares en adipocitos del scWAT en roedores. Estas células secretan β -hidroxibutirato (BHB), que bloquea la fibrogénesis del tejido adiposo⁶⁷ y mejora la capacidad de inducir el pardeamiento de las células de este depósito expresando Ucp1, Cox8b y Elovl3 (ácido graso elongasa 3), con alto potencial termogénico, además de lograr un aumento importante en la cantidad de fibras nerviosas simpáticas en el iWAT³⁶.

Exposición al frío

El frío es uno de los principales mecanismos que inducen el pardeamiento del WAT⁴⁶. Ante la necesidad de mantener temperaturas adecuadas para garantizar las funciones celulares y procesos fisiológicos, el hipotálamo activa al SNS que libera ATP tras la exposición al frío y que se convierte rápidamente en adenosina⁶⁸ con liberación catecolaminas (norepinefrina) que activan los receptores β adrenérgicos⁶⁵. La activación del adrenoceptor β 1 interviene en el reclutamiento de pre-adipocitos, en tanto que la activación del adrenoceptor β 3 se relaciona con la trans-diferenciación de adipocitos beige³⁹. El frío también activa a los agonistas del receptor β 1-adrenérgico (Adr β 1) en el músculo esquelético que induce a las células perivasculares residentes en el WAT (Acta2 +) a formar

adipocitos beige⁶⁹, demostrando efectos benéficos en la formación de adipocitos beige y la funcionalidad del BAT y BeAT al potenciar la actividad de varios genes termogénicos⁶⁵, además de aumentar el número de fibras nerviosas que inervan a este tejido estimulando su pardeamiento⁷⁰.

Barbatelli et al.³⁹ demostró que el WAT expuesto durante 10 días a 6°C presentó trans-diferenciación en la que se observaron cuatro diferentes tipos consecutivos de adipocitos, primero, adipocitos uniloculares (UL) con características típicas de adipocitos blancos no reactivos a UCP1, formados por un núcleo periférico, una vacuola grande de lípido y mitocondrias alargadas típicas de adipocitos blancos; segundo, adipocitos pauciloculares no reactivos a UCP1 (PL UCP1-) que presentan un núcleo periférico, una vacuola grande, al menos cinco gotas pequeñas de lípidos y una mezcla de mitocondrias alargadas y otras con una morfología intermedia; tercero, adipocitos pauciloculares reactivos a UCP1 (PL UCP1+) que además presenta mitocondrias grandes típicas de adipocitos marrones positivas para UCP1; y finalmente, cuarto, adipocitos multiloculares (ML) similares a adipocitos marrones clásicos formados por un núcleo central, más de 5 gotas pequeñas homogéneas de lípidos y mitocondrias grandes con muchas crestas transversales positivas para UCP1, estos adipocitos mostraron elevación los niveles de UCP1, PGC1α, C/EBP (CCAAT/proteína de unión potenciadora), PRDM16, Eva1 (antígeno epitelial tipo V 1), Cox8b, en tanto que Serpin3ak (inhibidor de serina o cisteína peptidasa, clado A, miembro 3K) y Psat1 (fosfoserina aminotransferasa) se elevaron únicamente los primeros de días del pardeamiento.

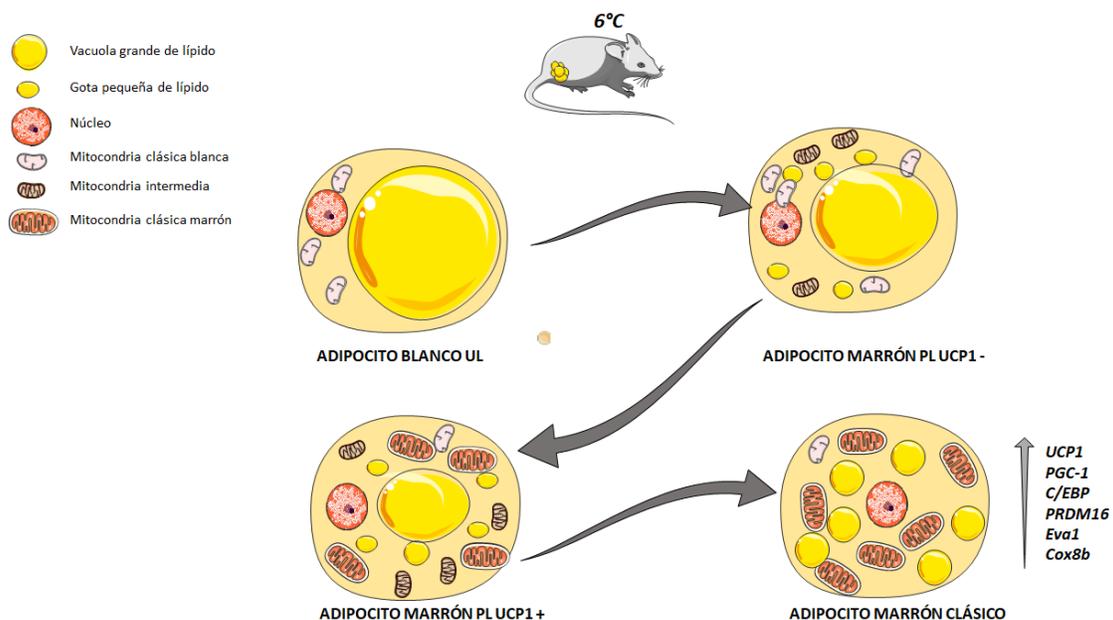
Figura 2. Cuatro etapas de transdiferenciación de adipocitos blancos a marrones al exponerlos al frío: 1.- Adipocitos blancos típico UL (uniloculares) UCP1 negativos: con una vacuola grande de lípido que ocupa gran parte

del adipocito, núcleo periférico y mitocondrias blancas clásicas. 2.- Adipocitos marrón PL (pauciloculares) UCP1 negativo: con presencia de una vacuola de lípido, 5 gotas pequeñas de lípido, núcleo periférico y mitocondrias blancas clásicas y mitocondrias de transición. 3.- Adipocito marrón PL (pauciloculares) UCP1 positivo: formados por una vacuola de lípido, 5 gotas pequeñas de lípido, núcleo periférico, pocas mitocondrias blancas clásicas, mitocondrias de transición y mitocondrias típicas de adipocitos marrones. 4.- Adipocito marrón clásico: formado por un núcleo central, varias gotitas homogéneas de lípidos, en ocasiones escasas mitocondrias blancas, y muchas mitocondrias clásicas marrones que expresan UCP1, PGC-1, C/EBP, PRDM16, Eva1, Cox8b.

El Factor de Crecimiento de Fibroblastos 21 (FGF21) es una proteína que provoca la oxidación de ácidos grasos, proporcionado el sustrato al BAT para la generación de calor sin escalofrío, el frío es uno de los estímulos más importantes que eleva los niveles de producción del FGF21 en el BAT y en menor proporción en el WAT, además de inducir la expresión del gen del FGF21 en tejidos adiposos termogénicos; a la vez que la noradrenalina eleva los niveles plasmáticos circulantes del FGF21⁷¹. Las principales funciones del FGF21 son: aumentar los niveles de PGC-1α, por lo tanto aumenta la termogénesis en el BAT y músculo esquelético, mejorar la lipólisis del WAT⁷², además de intervenir en el pardeamiento del WAT al estimular la expresión de genes termogénicos entre estos UCP1, DIO2, ARNm de PGC-1α, provocando el obscurecimiento generalizado en el iWAT y WAT peri-renal, mientras que en el gWAT fue de menor intensidad⁷³.

La proteína BMP4 (proteína morfogénica 4 del hueso) se encuentra en el WAT de adultos, y se eleva de manera importante en tejidos expuestos al frío, la expresión de BMP4

Figura 2



se relaciona directamente con la actividad de los macrófagos, que juegan un papel primordial en el pardeamiento del WAT y en la funcionalidad de los adipocitos beige.

La sobreexpresión BMP4 ha demostrado aumentar la proliferación de macrófagos tipo 2 (M2) y disminuir los macrófagos tipo 1 (M1) identificados por la expresión de CD206 y CD11c respectivamente. Los macrófagos M1 conocidos por sus función inflamatoria y efectos anti beiging son inactivados por la BMP4, lo que beneficia a la proliferación de los macrófagos M2 y el beiging. En contraste, la BMP4 al unirse a los receptores específicos tipo 2 (BMPR2) de los macrófagos M2, activa la fosforilación de p38/MAPK, que es seguida de la fosforilación de STAT6 y su PI3K-AKT, siendo esto fundamental para la proliferación y activación de los macrófagos M2 que actúan directamente sobre pre-adipocitos beige y adipocitos blancos maduros estimulando su diferenciación a adipocitos beige que expresan genes termogénicos. Los macrófagos M2 activados actúan también sobre el endotelio vascular induciendo la angiogénesis en el tejido adiposo, aumentando así el aporte de oxígeno y nutrientes necesarios para el pardeamiento del WAT y la funcionalidad de los adipocitos beige⁷⁴. Por lo que la sobreexpresión de BMP4 no solamente favorece el metabolismo del tejido adiposo sino el metabolismo sistémico⁷⁵.

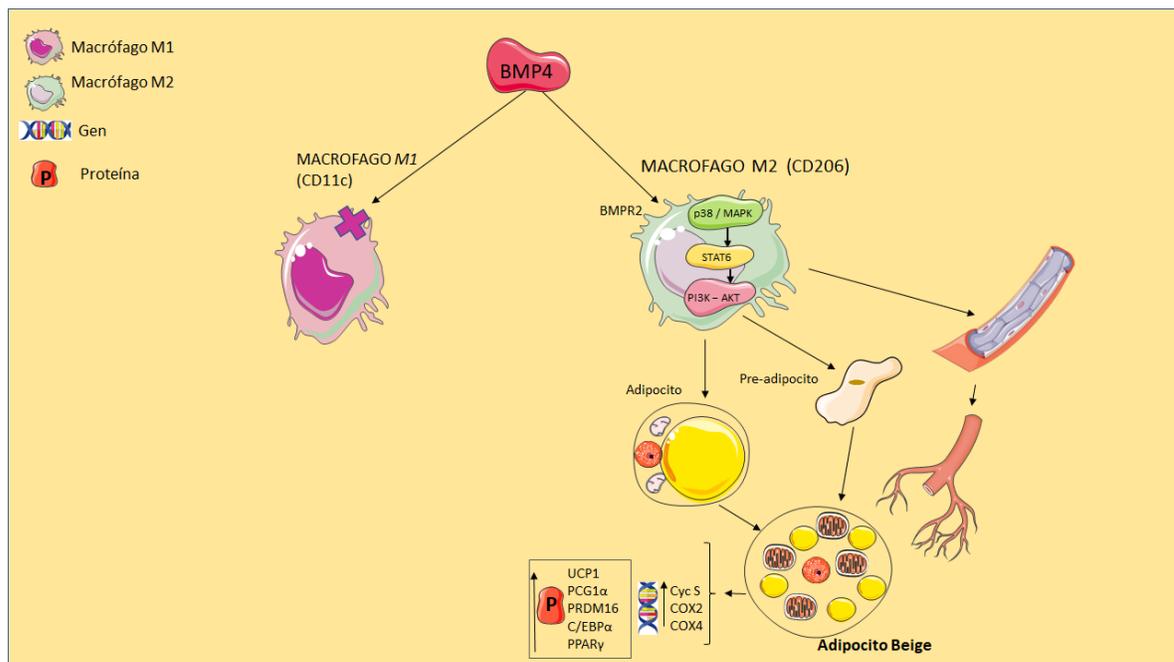
Figura 3. Esquema de acción de BMP4 (proteína morfogénica 4 del hueso). La BMP4 actúa sobre macrófagos M1 al bloquear su acción inflamatoria y anti-beiging; mientras que al unirse al receptor específico tipo 2 (BMPR2) de los macrófagos M2 activa la fosforilación de p38/MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno), que es seguida de la fosforilación de STAT6 y su PI3K-AKT. Los macrófagos M2 activados por BMP4 actúan tanto sobre adipo-

citoblanco maduros como pre-adipocitos beige estimulando su diferenciación a adipocitos beige maduros con alta expresión de genes (*Cyc5*, *Cox2* y *Cox4*) y proteínas termogénicas (*Ucp1*, *UCP1*, *PCG1 α* , *PRDM16*, *C/EBP α* , *PPAR γ*). Los macrófagos M2 activados actúan también sobre endotelio vascular promoviendo la angiogénesis.

En roedores la aclimatación del tejido adiposo beige a 21°C demuestra ya grandes aumentos en la cantidad y expresión de UCP1, más aun con la exposición a temperaturas más bajas, lo que se asocian con el pardeamiento funcional de los adipocitos⁵⁹. La respuesta a la estimulación varía de acuerdo a la ubicación del WAT, siendo el iWAT el más grande y el que mayor expresión de UCP1 demuestra tras la exposición al frío⁴⁸. La aparición del número máximo de adipocitos beige en el iWAT se logra a la primera semana de estimulación, mientras que la estabilización del número de adipocitos beige se ha evidenciado posterior a 3 semanas de exposición al frío⁵⁸.

A pesar del aumento extraordinario de la expresión de UCP1 en el tejido adiposo beige reclutado por el frío, que en extensión inclusive es mayor que el BAT, no es comparable con su capacidad termogénica⁴⁸, ya que la contribución cuantitativa total de todas las mitocondrias inguinales, que a pesar de ser mucho más extenso, fue como máximo un tercio de todas las mitocondrias de grasa parda interescapular⁷⁶. En humanos la exposición al frío por 30 minutos durante 10 días demostró efectos benéficos en sujetos insulino-resistentes, tanto delgados como obesos, independientemente de la edad al inducir la activación de UCP1 y TMEM26 en depósitos de WAT⁷⁷. En tanto que Leitner et al.⁷⁸ tras exponer a humanos adultos jóvenes durante 20 minutos al frío, logró la activación intensa del BAT, que podía durar inclusive por horas, sin

Figura 3



embrago, esta respuesta es inversamente proporcional a la edad de los sujetos.

Estimulación adrenérgica

La estimulación adrenérgica crónica permite el pardeamiento del iWAT con la aparición de adipocitos beige que expresan altos niveles de UCP1, provocando un aumento de consumo de oxígeno en respuesta a la norepinefrina. Estos adipocitos logran características muy similares a adipocitos marrones⁶⁰, sin embargo, existen estudios que difieren en sus resultados, ya que ha evidenciado que in vivo los niveles de actividad metabólica logrados por el tejido adiposo beige posterior a una exposición adrenérgica crónica son limitados en comparación con la del BAT^{31,79}, en tanto que el gWAT carece de respuesta ante la estimulación con noradrenalina⁶⁰.

Así también la activación selectiva de ADR β 3 a través del SNS, produce aumentos visualmente impresionantes en la captación de 18F-FDG en iWAT en roedores⁸⁰, inclusive en termo neutralidad⁵⁸, los ADR β 3 inducen la conversión de adipocitos blancos maduros en adipocitos beige⁶⁹. En humanos el ADR β 3 se expresa únicamente en el BAT, lo que limita su efecto de pardeamiento^{77,81}.

Ejercicio

El ejercicio regular interviene en la activación de las distintas vías relacionadas con el pardeamiento del WAT, logrando mejorar los niveles de glucosa y los efectos secundarios reportados son mínimos, por lo que representa una estrategia importante que permitirá mejorar la salud metabólica en individuos con obesidad y diabetes⁸². El ejercicio físico gracias a la contracción muscular genera citoquinas y mioquinas⁸³ que actúan en el WAT disminuyendo el tamaño de los adipocitos y la cantidad de lípidos que contienen, así como estimulando una mayor expresión de genes involucrados en la biogénesis y actividad mitocondrial, además de inducir el pardeamiento del scWAT, con un perfil de adipoquinas alterado en el scWAT y vWAT⁶¹. De acuerdo a la intensidad, frecuencia y duración del ejercicio se eleva la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y antioxidantes que estimulan en el WAT la liberación de adipoquinas que tienen efecto positivo en el músculo esquelético⁸⁴.

La irisina (Fibronectin type III domain-containing protein 5) es una hormona endógena polipeptídica secretada por el músculo que aumenta con el ejercicio, se relaciona con el pardeamiento de adipocitos beige y la expresión de niveles de Ucp1 y genes como Prdm16 y Cox8b. Los pre-adipocitos beige caracterizados por expresar altos niveles de CD137 son altamente sensibles a la irisina pudiendo considerarse este un estimulador selectivo para adipocitos beige¹⁵.

El FGF21 es un regulador clave en el pardeamiento de los adipocitos, al actuar sobre PCG1 α , aumentando la termogénesis tanto en el tejido adiposo y músculo esquelético⁸⁵. Así, en un estudio se encontró que posterior a 2 semanas de ejercicio en mujeres sedentarias (que a pesar de no presentar cambios antropométricos), se eviden-

ció elevaciones importantes en los niveles de FGF21 sérico que se relacionó de manera favorable con niveles de glucosa basal, ácidos grasos libres en plasma, frecuencia cardíaca máxima, media de MET, niveles de epinefrina y ácido grasos libres en plasma⁸⁵.

MICRO-ARN

Otra línea ampliamente estudiada en la búsqueda de alternativas terapéuticas en la actualidad son los micro ARN (mi-RNA). Los mi-ARN son ARN endógenos cortos de 22 nucleótidos que inhiben post-transcripcionalmente la traducción de proteínas al unirse al ARN mensajero (ARNm)⁸⁶. Los mi-RNA se expresan de manera distinta en adipocitos blancos y marrones cumpliendo funciones diferentes en cada grupo celular⁸⁷. Los mi-RNA tienen una función reguladora importante durante la diferenciación y activación de la grasa parda y el pardeamiento de la grasa blanca^{17,88}. Los pacientes obesos con DM2 tienen un perfil de mi-RNA distinto en tejidos asociados a la resistencia a la insulina, con respecto a los que no lo son⁸⁹. Existen muchos mi-RNA que se relacionan de forma positiva o negativa con el pardeamiento de los adipocitos del WAT:

- El grupo mi-R17-92 tras la exposición al frío puede inducir la formación de células beige y aumentar sustancialmente la expresión del miR17-92 en scWAT, lo que induce la expresión de CIDEA, PRDM16, PGC1 α , UCP1 y TFAM, elevando el gasto energético, sin presentar alteraciones en la actividad física ni consumo de alimentos⁸⁸.

-El grupo miR-26a y miR-26b son reguladores positivos para el pardeamiento, especialmente el miR-26a que reduce la actividad de ADAM17 (metalo-peptidasa dominio 17) y se encuentra presente en las tres etapas de pardeamiento: blanco inicial, blanco tardío y beige tardío, generando mitocondrias más redondas y de mayor tamaño con mayor nivel de ARNm de UCP1 y gasto de energía a través de la respiración desacoplada, características que se potencian con estimulación termogénica⁹⁰.

-La expresión del miR-669a-5p también se relaciona positivamente con el pardeamiento de los adipocitos, así como con una buena respuesta ante la estimulación termogénica, en el pardeamiento del iWAT; por lo que la suplementación con este mi-RNA induce la diferenciación y obscurecimiento adipocitario⁹¹.

El tratamiento con ADR β 3 potencia la expresión del miR-10a-5p, que actúa suprimiendo al receptor alfa huérfano relacionado con RAR (Rora), este mi-ARN es un regulador clave que reduce la inflamación en el vWAT suprimiendo señales proinflamatorias de macrófagos, además de promover la adipogénesis beige en el gWAT, con elevación de los niveles de expresión de Ucp1, mki67 (marcador de proliferación Ki-67) y Dio2⁹².

Posterior a la exposición al frío los niveles de miR-133 disminuyen en el 90%, tanto en el BAT como scWAT, debido a la disminución de su regulador transcripcional Mef2, afectando negativamente la expresión de PRDM16; mientras que la inhibición del miR-133 eleva los niveles UCP1,

Prdm16, Ppar- α (proliferador de peroxisomas - receptor activado alfa) y Ppar- γ en el scWAT⁹³, más aún la doble inhibición de miR-133a1 y miR-133a2 genera el pardeamiento de scWAT y mejora la sensibilidad a la insulina in vivo⁹⁴.

-El miR-33 es un importante regulador de las vías genéticas involucradas en la homeostasis de los lípidos, la detección de nutrientes y la regulación de la energía, los niveles miR-33 se correlacionaron inversamente con los niveles de ARNm del PPARGC1, Ucp1 y Prdm16, mientras que el silenciamiento de miR-33 promueve el pardeamiento de iWAT, con aumento en los niveles de UCP1; en ratones expuestos al frío aumentaron los genes objetivo miR-33 asociados con la termogénesis incluidos Dio2, Zfp516 (proteína del dedo de zinc 516), PPARGC1A y Prdm16, además de disminuir el tamaño adipocitos iWAT⁹⁵.

-El miR-155 inhibe la señalización de insulina y tolerancia a la glucosa aparentemente a través de la supresión de su gen diana PPARG⁹⁶. Este gen constituye un circuito de retroalimentación negativa junto con su objetivo CCAAT/proteína, que controla negativamente tanto la diferenciación de los adipocitos marrones como el pardeamiento de los adipocitos blancos; la inhibición del miR-155 a través de un vector lentiviral aumenta efectivamente la abundancia de C/EBP α , PPARG tanto en adipocitos blancos como marrones, y mejora el pardeamiento de adipocitos y la expresión de niveles de UCP1, con resultados inclusive superiores a la norepinefrina⁹⁷.

El tejido adiposo beige se ha convertido en la nueva esperanza para el tratamiento de la obesidad, y es innegable los avances logrados hasta la actualidad en la comprensión de la importancia del adipocito beige y los beneficios de su reclutamiento y activación, permitiendo a roedores obesos perder peso y mejorar su salud metabólica. Sin embargo, aún no está claro si estos beneficios que se han mostrado en fases experimentales serán lo suficientemente seguros y eficaces para poderlos aplicar en seres humanos.

Referencias

1. WHO Discussion Paper: Draft recommendations for the prevention and management of obesity over the life course, including potential targets [Internet]. [cited 2022 May 9]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-discussion-paper-draft-recommendations-for-the-prevention-and-management-of-obesity-over-the-life-course-including-potential-targets>
2. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett.* 2006 May 22;580(12):2917–21.
3. Marcela RJ. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2012 Mar 1;23(2):136–44.
4. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):794–8.
5. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017 Jul 6;377(1):13–27.
6. Sun W, Modica S, Dong H, Wolfrum C. Plasticity and heterogeneity of thermogenic adipose tissue. *Nat Metab.* 2021 Jun;3(6):751–61.
7. Hildebrand S, Stuemmer J, Pfeifer A. PVAT and Its Relation to Brown, Beige, and White Adipose Tissue in Development and Function. *Front Physiol.* 2018 Feb 6;9:70.
8. Chen Y, Pan R, Pfeifer A. Fat tissues, the brite and the dark sides. *Pflugers Arch.* 2016 Nov;468(11–12):1803–7.
9. Bermúdez V, Durán P, Rojas E, Díaz MP, Rivas J, Nava M, et al. The Sick Adipose Tissue: New Insights Into Defective Signaling and Crosstalk With the Myocardium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:735070.
10. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *New England Journal of Medicine.* 2009 Apr 9;360(15):1509–17.
11. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes.* 2009 Jul;58(7):1526–31.
12. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology.* 2013 Sep;154(9):2992–3000.
13. Cannon B, de Jong JMA, Fischer AW, Nedergaard J, Petrovic N. Human brown adipose tissue: Classical brown rather than brite/beige? *Experimental Physiology.* 2020;105(8):1191–200.
14. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ) Activation of Epididymally Derived White Adipocyte Cultures Reveals a Population of Thermogenically Competent, UCP1-containing Adipocytes Molecularly Distinct from Classic Brown Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry.* 2010 Mar;285(10):7153–64.
15. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell.* 2012 Jul 20;150(2):366–76.
16. Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *Journal of Internal Medicine.* 2018;284(5):492–504.
17. Chen Y, Pan R, Pfeifer A. Regulation of brown and beige fat by microR-

- NAs. *Pharmacol Ther.* 2017 Feb;170:1–7.
18. Cypess AM. Reassessing Human Adipose Tissue. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med.* 2022 Feb 24;386(8):768–79.
 19. Stefanidis A, Wiedmann NM, Adler ES, Oldfield BJ. Hypothalamic control of adipose tissue. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014 Oct;28(5):685–701.
 20. Seoane-Collazo P, Fernø J, Gonzalez F, Diéguez C, Leis R, Nogueiras R, et al. Hypothalamic-autonomic control of energy homeostasis. *Endocrine.* 2015 Nov;50(2):276–91.
 21. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jan;10(1):24–36.
 22. Huang-Doran I, Sleigh A, Rochford JJ, O’Rahilly S, Savage DB. Lipodystrophy: Metabolic insights from a rare disorder. *Journal of Endocrinology.* 2010;207(3):245–55.
 23. Wang W, Seale P. Control of brown and beige fat development. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2016;17(11):691–702.
 24. Seale P, Bjork B, Yang W, Kajimura S, Chin S, Kuang S, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature.* 2008 Aug;454(7207):961–7.
 25. Himms-Hagen J. Sympathetic regulation of metabolism. *Pharmacol Rev.* 1967 Sep;19(3):367–461.
 26. Bartness TJ, Vaughan CH, Song CK. Sympathetic and sensory innervation of brown adipose tissue. *Int J Obes (Lond).* 2010 Oct;34 Suppl 1:S36–42.
 27. Morrison SF, Madden CJ. Central Nervous System Regulation of Brown Adipose Tissue. *Compr Physiol.* 2014 Oct;4(4):1677–713.
 28. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Nov;297(5):E977–986.
 29. Rosenwald M, Perdikari A, Rüllicke T, Wolfrum C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat Cell Biol.* 2013 Jun;15(6):659–67.
 30. Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2015 Feb;125(2):478–86.
 31. Nascimento EBM, Sparks LM, Divoux A, van Gisbergen MW, Broeders EPM, Jörgensen JA, et al. Genetic Markers of Brown Adipose Tissue Identity and In Vitro Brown Adipose Tissue Activity in Humans. *Obesity.* 2018;26(1):135–40.
 32. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med.* 2013 Oct;19(10):1252–63.
 33. Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti MC, Ceresi E, Barbatelli G, Cinti S. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000 Sep;279(3):C670–681.
 34. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown? *Genes Dev.* 2013 Feb 1;27(3):234–50.
 35. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med.* 2013 Oct;19(10):1338–44.
 36. Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest.* 2011 Jan 4;121(1):96–105.
 37. Salagre D, Chayah M, Molina-Carballo A, Oliveras-López MJ, Munoz-Hoyos A, Navarro-Alarcón M, et al. Melatonin induces fat browning by transdifferentiation of white adipocytes and de novo differentiation of mesenchymal stem cells. *Food Funct.* 2022 Mar 21;13(6):3760–75.
 38. Min SY, Kady J, Nam M, Rojas-Rodriguez R, Berkenwald A, Kim JH, et al. Human “brite/beige” adipocytes develop from capillary networks, and their implantation improves metabolic homeostasis in mice. *Nat Med.* 2016 Mar;22(3):312–8.
 39. Barbatelli G, Murano I, Madsen L, Hao Q, Jimenez M, Kristiansen K, et al. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2010 Jun;298(6):E1244–53.
 40. Wang CH, Wei YH. Therapeutic Perspectives of Thermogenic Adipocytes in Obesity and Related Complications. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021 Jan;22(13):7177.
 41. Long JZ, Svensson KJ, Tsai L, Zeng X, Roh HC, Kong X, et al. A Smooth Muscle-Like Origin for Beige Adipocytes. *Cell Metabolism.* 2014 May 6;19(5):810–20.
 42. Liu Z, Chen T, Zhang S, Yang T, Gong Y, Deng HW, et al. Discovery and functional assessment of a novel adipocyte population driven by intracellular Wnt/ β -catenin signaling in mammals. Bogan JS, Zaidi M, Shinoda K, Merrick D, editors. *eLife.* 2022 May 3;11:e77740.
 43. Developmental origins of adipocytes: What we learn from human pluripotent stem cells. *Scientific Principles of Adipose Stem Cells.* 2022 Jan 1;11–21.
 44. Su S, Guntur AR, Nguyen DC, Fakory SS, Doucette CC, Leech C, et al. A Renewable Source of Human Beige Adipocytes for Development of Therapies to Treat Metabolic Syndrome. *Cell Rep.* 2018 Dec 11;25(11):3215–3228.e9.
 45. de Jong JMA, Larsson O, Cannon B, Nedergaard J. A stringent validation of mouse adipose tissue identity markers. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2015 Jun 15;308(12):E1085–105.
 46. Srivastava RK, Moliner A, Lee ES, Nickles E, Sim E, Liu C, et al. CD137 negatively affects “browning” of white adipose tissue during cold exposure. *J Biol Chem.* 2020 Feb 14;295(7):2034–42.
 47. Garcia RA, Roemmich JN, Claycombe KJ. Evaluation of markers of beige adipocytes in white adipose tissue of the mouse. *Nutrition & Metabolism.* 2016 Mar 18;13(1):24.
 48. Waldén TB, Hansen IR, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, brite, and white adipose tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Jan 1;302(1):E19–31.
 49. Zhang L, Hu S, Cao C, Chen C, Liu J, Wang Y, et al. Functional and Genetic Characterization of Porcine Beige Adipocytes. *Cells.* 2022 Jan;11(4):751.
 50. Pilkington AC, Paz HA, Wankhade UD. Beige Adipose Tissue Identification and Marker Specificity—Overview. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12:8.
 51. Merlin J, Evans BA, Dehvari N, Sato M, Bengtsson T, Hutchinson DS. Could burning fat start with a brite spark? Pharmacological and nutritional ways to promote thermogenesis. *Mol Nutr Food Res.* 2016 Jan;60(1):18–42.
 52. Collins S, Daniel KW, Petro AE, Surwit RS. Strain-specific response to beta 3-adrenergic receptor agonist treatment of diet-induced obesity in mice. *Endocrinology.* 1997 Jan;138(1):405–13.
 53. Kopecky J, Clarke G, Enerbäck S, Spiegelman B, Kozak LP. Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene pro-

- motor prevents genetic obesity. *J Clin Invest*. 1995 Dec 1;96(6):2914–23.
54. Kaisanlahti A, Glumoff T. Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *J Physiol Biochem*. 2019 Feb 1;75(1):1–10.
 55. Mulya A, Kirwan JP. Brown and Beige Adipose Tissue: Therapy for Obesity and Its Comorbidities? *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2016 Sep 1;45(3):605–21.
 56. Warner A, Mittag J. Breaking BAT: can browning create a better white? *J Endocrinol*. 2016 Jan;228(1):R19–29.
 57. Vámos A, Shaw A, Varga K, Csomós I, Mocsár G, Balajthy Z, et al. Mitophagy Mediates the Beige to White Transition of Human Primary Subcutaneous Adipocytes Ex Vivo. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Mar 17;15(3):363.
 58. Moser C, Straub LG, Rachamin Y, Dapito DH, Kulenkampff E, Ding L, et al. Quantification of adipocyte numbers following adipose tissue remodeling. *Cell Reports [Internet]*. 2021 Apr 27 [cited 2022 Feb 5];35(4). Available from: [https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247\(21\)00337-5](https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247(21)00337-5)
 59. Kalinovich AV, de Jong JMA, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 in adipose tissues: two steps to full browning. *Biochimie*. 2017 Mar;134:127–37.
 60. Okamatsu-Ogura Y, Fukano K, Tsubota A, Uozumi A, Terao A, Kimura K, et al. Thermogenic ability of uncoupling protein 1 in beige adipocytes in mice. *PLoS One*. 2013;8(12):e84229.
 61. Stanford KI, Middelbeek RJW, Goodyear LJ. Exercise Effects on White Adipose Tissue: Beiging and Metabolic Adaptations. *Diabetes*. 2015 Jul;64(7):2361–8.
 62. Gharanei S, Shabir K, Brown JE, Weickert MO, Barber TM, Kyrou I, et al. Regulatory microRNAs in Brown, Brite and White Adipose Tissue. *Cells*. 2020 Nov 16;9(11):E2489.
 63. Nascimento EBM, Sparks LM, Divoux A, van Gisbergen MW, Broeders EPM, Jorgensen JA, et al. Genetic Markers of Brown Adipose Tissue Identity and In Vitro Brown Adipose Tissue Activity in Humans. *Obesity*. 2018 Jan;26(1):135–40.
 64. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature*. 2015 Mar 12;519(7542):242–+.
 65. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YPS, Mwangi J, David T, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature*. 2011 Dec;480(7375):104–8.
 66. Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, Kajimura S. PPAR γ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell Metab*. 2012 Mar 7;15(3):395–404.
 67. Wang W, Ishibashi J, Trefely S, Shao M, Cowan AJ, Sakers A, et al. A PRDM16-Driven Metabolic Signal from Adipocytes Regulates Precursor Cell Fate. *Cell Metab*. 2019 Jul 2;30(1):174–189.e5.
 68. Gnad T, Scheibler S, von Kügelgen I, Scheele C, Kilić A, Glöde A, et al. Adenosine activates brown adipose tissue and recruits beige adipocytes via A2A receptors. *Nature*. 2014 Dec 18;516(7531):395–9.
 69. Jiang Y, Berry DC, Graff JM. Distinct cellular and molecular mechanisms for β 3 adrenergic receptor-induced beige adipocyte formation. Tontonoz P, editor. *eLife*. 2017 Oct 11;6:e30329.
 70. Murano I, Barbatelli G, Giordano A, Cinti S. Noradrenergic parenchymal nerve fiber branching after cold acclimatisation correlates with brown adipocyte density in mouse adipose organ. *J Anat*. 2009 Jan;214(1):171–8.
 71. Hondares E, Iglesias R, Giralto A, Gonzalez FJ, Giralto M, Mampel T, et al. Thermogenic Activation Induces FGF21 Expression and Release in Brown Adipose Tissue*. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 Apr 15;286(15):12983–90.
 72. Cuevas-Ramos D, Mehta R, Aguilar-Salinas CA. Fibroblast Growth Factor 21 and Browning of White Adipose Tissue. *Front Physiol*. 2019;10:37.
 73. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdegue F, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev*. 2012 Feb 1;26(3):271–81.
 74. Qian SW, Wu MY, Wang YN, Zhao YX, Zou Y, Pan JB, et al. BMP4 facilitates beige fat biogenesis via regulating adipose tissue macrophages. Liu F, editor. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2019 Jan 1;11(1):14–25.
 75. Qian S, Tang Y, Tang QQ. Adipose tissue plasticity and the pleiotropic roles of BMP signaling. *Journal of Biological Chemistry [Internet]*. 2021 Jan 1 [cited 2022 May 4];296. Available from: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(21\)00467-1/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(21)00467-1/abstract)
 76. Shabalina IG, Petrovic N, de Jong JMA, Kalinovich AV, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. *Cell Rep*. 2013 Dec 12;5(5):1196–203.
 77. Finlin BS, Memetimin H, Confides AL, Kasza I, Zhu B, Vekaria HJ, et al. Human adipose beiging in response to cold and mirabegron. *JCI Insight*. 2018 Aug 9;3(15):e121510.
 78. Leitner BP, Weiner LS, Desir M, Kahn PA, Selen DJ, Tsang C, et al. Kinetics of human brown adipose tissue activation and deactivation. *Int J Obes*. 2019 Mar;43(3):633–7.
 79. Labbé SM, Caron A, Chechi K, Laplante M, Lecomte R, Richard D. Metabolic activity of brown, beige, and white adipose tissues in response to chronic adrenergic stimulation in male mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2016 Jul 1;311(1):E260–8.
 80. Ramseyer VD, Granneman JG. Adrenergic regulation of cellular plasticity in brown, beige/brite and white adipose tissues. *Adipocyte*. 2016;5(2):119–29.
 81. Arch JRS. The discovery of drugs for obesity, the metabolic effects of leptin and variable receptor pharmacology: perspectives from beta3-adrenoceptor agonists. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008 Aug;378(2):225–40.
 82. Scheel AK, Espelage L, Chadt A. Many Ways to Rome: Exercise, Cold Exposure and Diet—Do They All Affect BAT Activation and WAT Browning in the Same Manner? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan;23(9):4759.
 83. Atakan MM, Koşar ŞN, Güzel Y, Tin HT, Yan X. The Role of Exercise, Diet, and Cytokines in Preventing Obesity and Improving Adipose Tissue. *Nutrients*. 2021 Apr 25;13(5):1459.
 84. Pan R, Chen Y. Management of Oxidative Stress: Crosstalk Between Brown/Beige Adipose Tissues and Skeletal Muscles. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:1503.
 85. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, Brito-Córdova G, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, et al. Exercise Increases Serum Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) Levels. Atkin SL, editor. *PLoS ONE*. 2012 May 31;7(5):e38022.
 86. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*. 2004 Jan 23;116(2):281–97.
 87. Walden TB, Timmons JA, Keller P, Nedergaard J, Cannon B. Distinct expression of muscle-specific microRNAs (myomirs) in brown adipocytes. *J Cell Physiol*. 2009 Feb;218(2):444–9.

88. Huang Y, Zhang H, Dong M, Zhang L, Lin J, Ye R, et al. miR17-92 cluster drives white adipose tissue browning. *J Mol Endocrinol*. 2020 Oct;65(3):97–107.
89. Morales-Sánchez P, Rodríguez-Rodero S, Sanz L, Turienzo E, Ares J, Menéndez Torre E, et al. Endocrinología, Diabetes y Nutrición P-107 -PERFIL DE EXPRESIÓN DE MIRNA MEDIANTE NGS, EN PACIENTES CON OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2. 2019.
90. Karbiener M, Pisani DF, Frontini A, Oberreiter LM, Lang E, Vegiopoulos A, et al. MicroRNA-26 Family Is Required for Human Adipogenesis and Drives Characteristics of Brown Adipocytes. *Stem Cells*. 2014 Jun 1;32(6):1578–90.
91. Tan X, Zhu T, Zhang L, Fu L, Hu Y, Li H, et al. miR-669a-5p promotes adipogenic differentiation and induces browning in preadipocytes. *Adipocyte*. 2022 Dec;11(1):120–32.
92. Cho YK, Son Y, Kim SN, Song HD, Kim M, Park JH, et al. MicroRNA-10a-5p regulates macrophage polarization and promotes therapeutic adipose tissue remodeling. *Mol Metab*. 2019 Nov;29:86–98.
93. Trajkovski M, Ahmed K, Esau CC, Stoffel M. MyomiR-133 regulates brown fat differentiation through Prdm16. *Nat Cell Biol*. 2012 Dec;14(12):1330–5.
94. Liu W, Bi P, Shan T, Yang X, Yin H, Wang YX, et al. miR-133a regulates adipocyte browning in vivo. *PLoS Genet*. 2013;9(7):e1003626.
95. Afonso MS, Verma N, van Solingen C, Cyr Y, Sharma M, Perie L, et al. MicroRNA-33 Inhibits Adaptive Thermogenesis and Adipose Tissue Beiging. *ATVB*. 2021 Apr;41(4):1360–73.
96. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, Dong Y, Birmingham A, Seo JB, et al. Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal miRNAs Can Modulate In Vivo and In Vitro Insulin Sensitivity. *Cell*. 2017 Oct 5;171(2):372–384.e12.
97. Chen Y, Siegel F, Kipschull S, Haas B, Fröhlich H, Meister G, et al. miR-155 regulates differentiation of brown and beige adipocytes via a bistable circuit. *Nat Commun*. 2013 Jun;4(1):1769.