

FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

MAEETH SCARPATI OCHOA

RESIDENTE 1° AÑO PEDIATRÍA – USS

23-JULIO-2024

FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADAS EN LOS MECANISMOS PRO-OBESIDAD Y ANTI-OBESIDAD.

- Vías de señalización de TGF- β (factor de crecimiento transformante Beta) y AMPK (Proteína quinasa activada por AMP)
- Vías de señalización MAPK (mitogen-activated protein kinase), P13K (fosfoinositol 3-cinasas) y JAK/STAT (Janus Kinasa/ Signal transducer and activator of transcription proteins)
- Vías Wnt/ β -catenina El nombre Wnt es un acrónimo de int y Wg y significa “sitio de integración relacionado con Wingless
- Vía de señalización de GLP-1 (péptido similar al glucagón-1)
- Vía de la melanocortina

FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADAS EN LOS MECANISMOS PRO-OBESIDAD Y ANTI-OBESIDAD.

- **TGF- β** es un agente fibrogénico importante, que estimula la quimiotaxis hacia los fibroblastos y aumenta la expresión de colágeno, fibronectina y proteoglicanos
- **AMPK** es un sensor del estado energético celular. Proteína que se activa frente a bajos niveles de ATP o del cociente ATP/ADP, está implicada en la regulación de muchos procesos metabólicos, teniendo gran importancia en la captación de glucosa y ácidos grasos libres.
- **MAPK** constituyen una familia de serin/treonin quinasas activadas por factores de crecimiento y estrés. Estas proteínas desempeñan un papel clave en la transducción intracelular de señales, permitiendo a la célula integrar diferentes estímulos extracelulares.
- **GLP-1** es un péptido secretado por células enteroendocrinas tipo L en el íleon y el colon, en respuesta a diferentes nutrientes, principalmente glucosa y lípidos, mientras que el polipéptido insulínico dependiente de glucosa es producido por las células K presentes en el duodeno y la primera porción del yeyuno

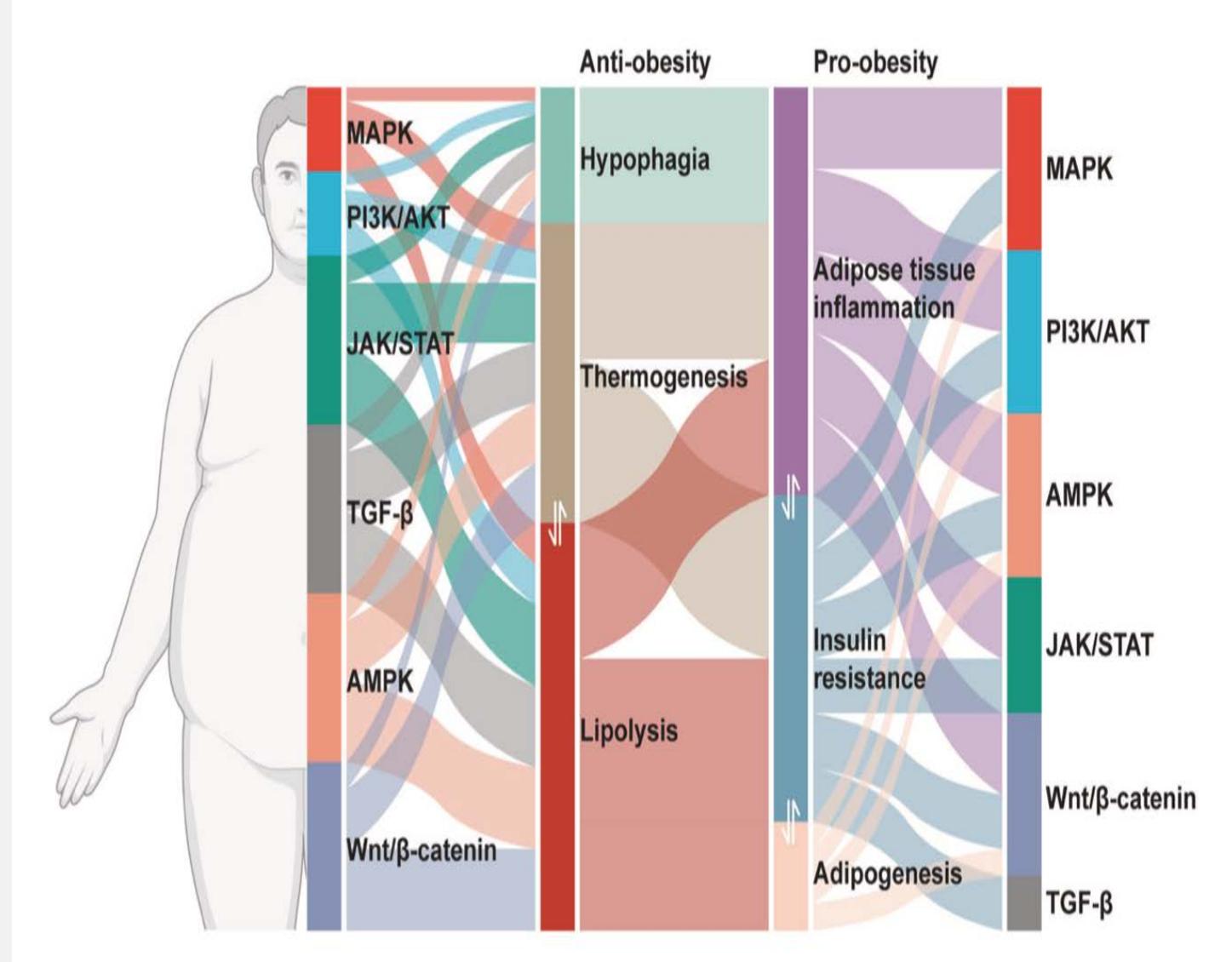
FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

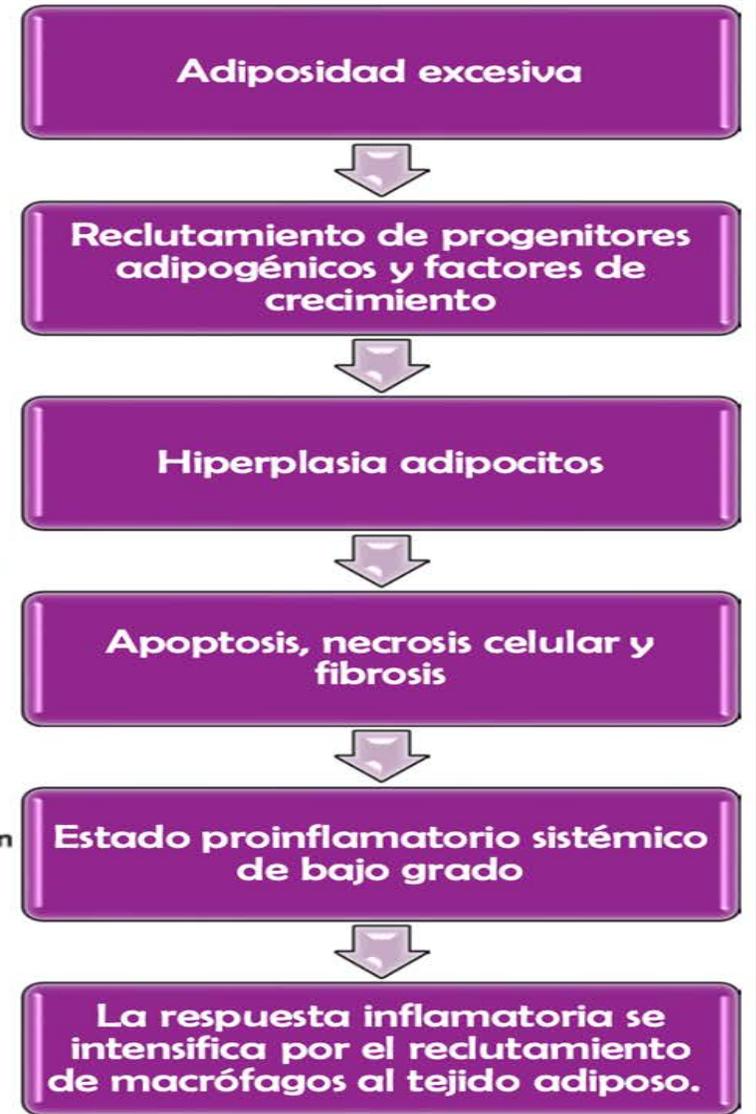
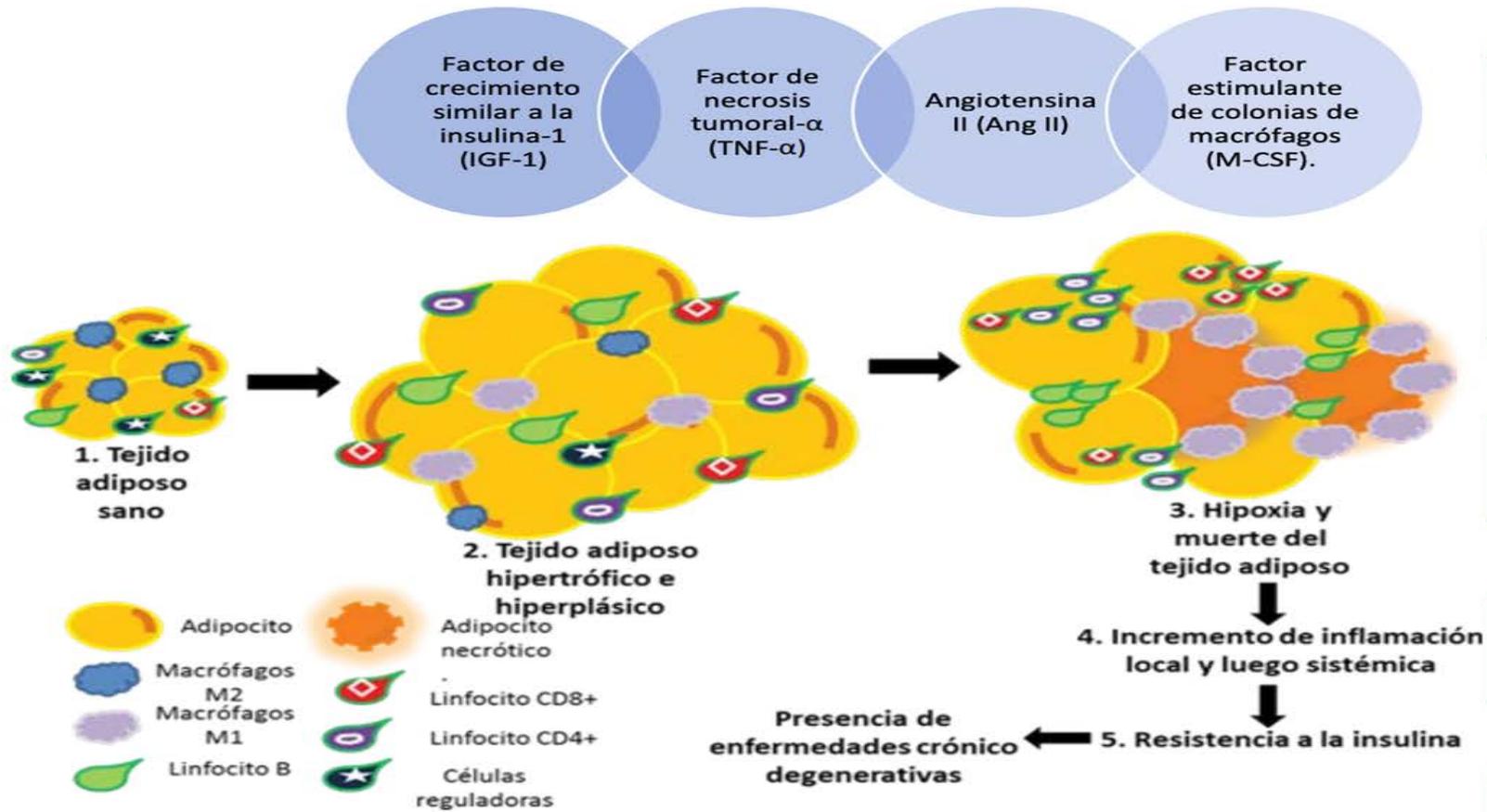
VÍAS DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADAS EN LOS MECANISMOS PRO-OBESIDAD Y ANTI-OBESIDAD.

- **PI 3K:** familia de enzimas capaces de fosforilar el grupo hidroxilo de la posición 3' del anillo inositol de las moléculas llamadas en conjunto fosfatidilinositol -enzima que en humanos está codificada por el gen PIK3CD. **Funciones celulares, incluyendo el crecimiento celular, proliferación, movilidad, supervivencia celular y tráfico intracelular**
- **JAK/STAT** Las proteínas **JAK** asociadas a un receptor de citocina se activan cuando llega citocina, Luego las proteínas **JAK** fosforilan las **STAT**. Las proteínas **STAT**, una vez fosforiladas forman homo o heterodímeros y se trasladan al núcleo. Allí se unen a un motivo de reconocimiento de ADN, llamado GAS y estimulan la expresión de los genes inducibles por citocinas. Esta vía está relacionada con la respuesta inflamatoria del sistema inmune
- La vía de señalización **Wnt/β-catenina** regula procesos como la regeneración de tejidos, la diferenciación de células madre y la proliferación celular
- Las **melanocortinas**¹ son un grupo de hormonas peptídicas derivadas del polipéptido pro-opiomelanocortina, que incluyen a la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y a las diferentes formas de la hormona estimulante de melanocitos (MSH), que a su vez comparten una familia de 5 receptores celulares. **Las melanocortinas tienen funciones en:** la pigmentación, la inflamación, la homeostasis energética y la función sexual

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADAS EN LOS MECANISMOS PRO-OBESIDAD Y ANTI-OBESIDAD.

- Los fundamentos de su patogenia aún no se comprenden completamente, la obesidad es bien reconocida como un trastorno heterogéneo regulado por múltiples vías.
- El mecanismo contra la obesidad se compone de termogénesis, lipólisis e hipofagia.





La vía de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa (pi3k)/akt

La vía de señalización de MAPK incluye una cascada de cinasas de tres niveles de MAPK, **activadas por la inflamación del tejido adiposo**.

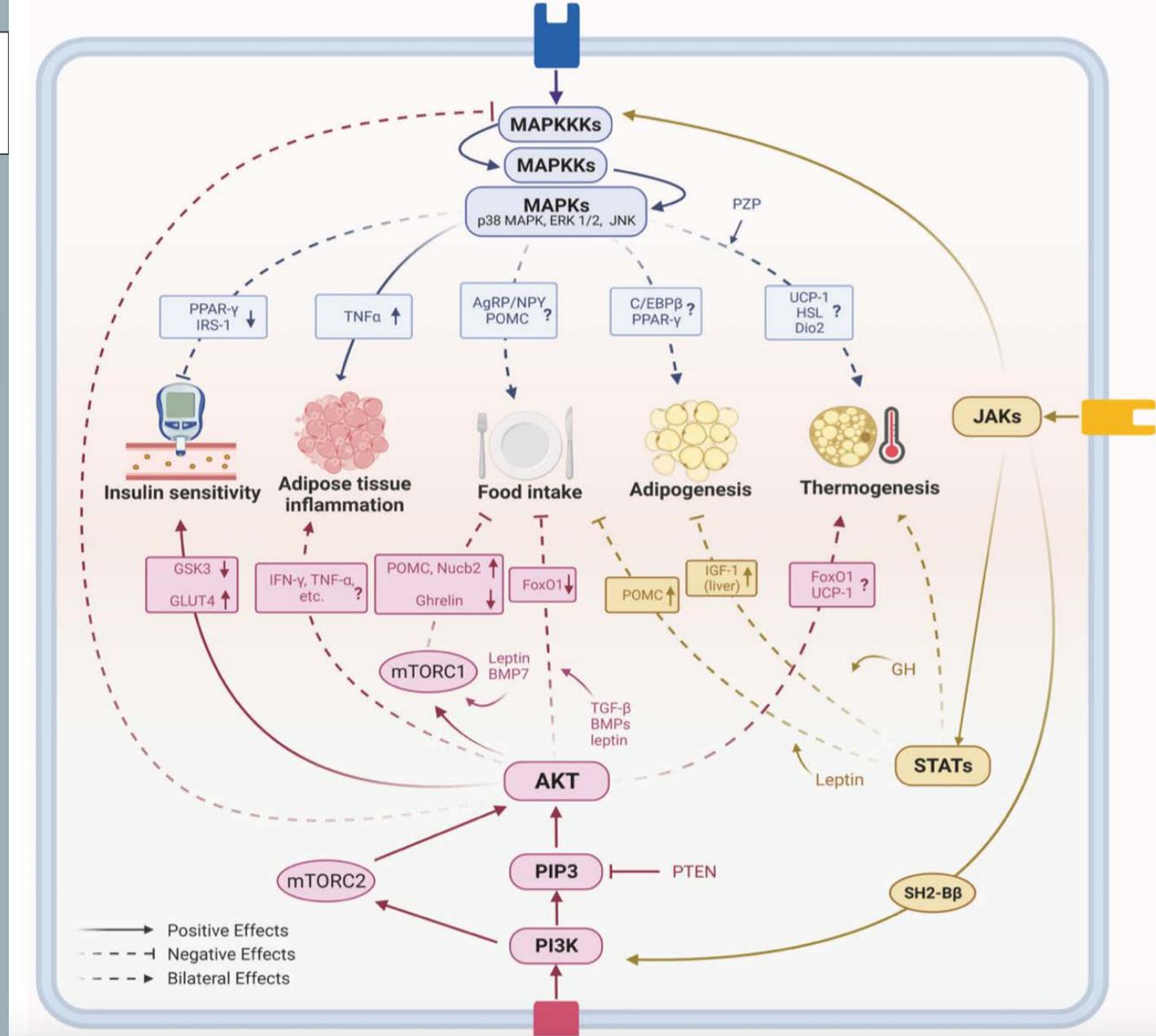
Las **MAPK** causan resistencia a la insulina en la obesidad al inactivar **IRS-1** **Insulin receptor substrate-1** directamente y **PPAR-γ** **Receptores activados por proliferadores peroxisómicos** indirectamente.

La vía **PI3K-AKT** está estrechamente relacionada con la señalización de la insulina. Aumenta GLUT4 y regula a la baja GSK3, lo que resulta en efectos de insulina.

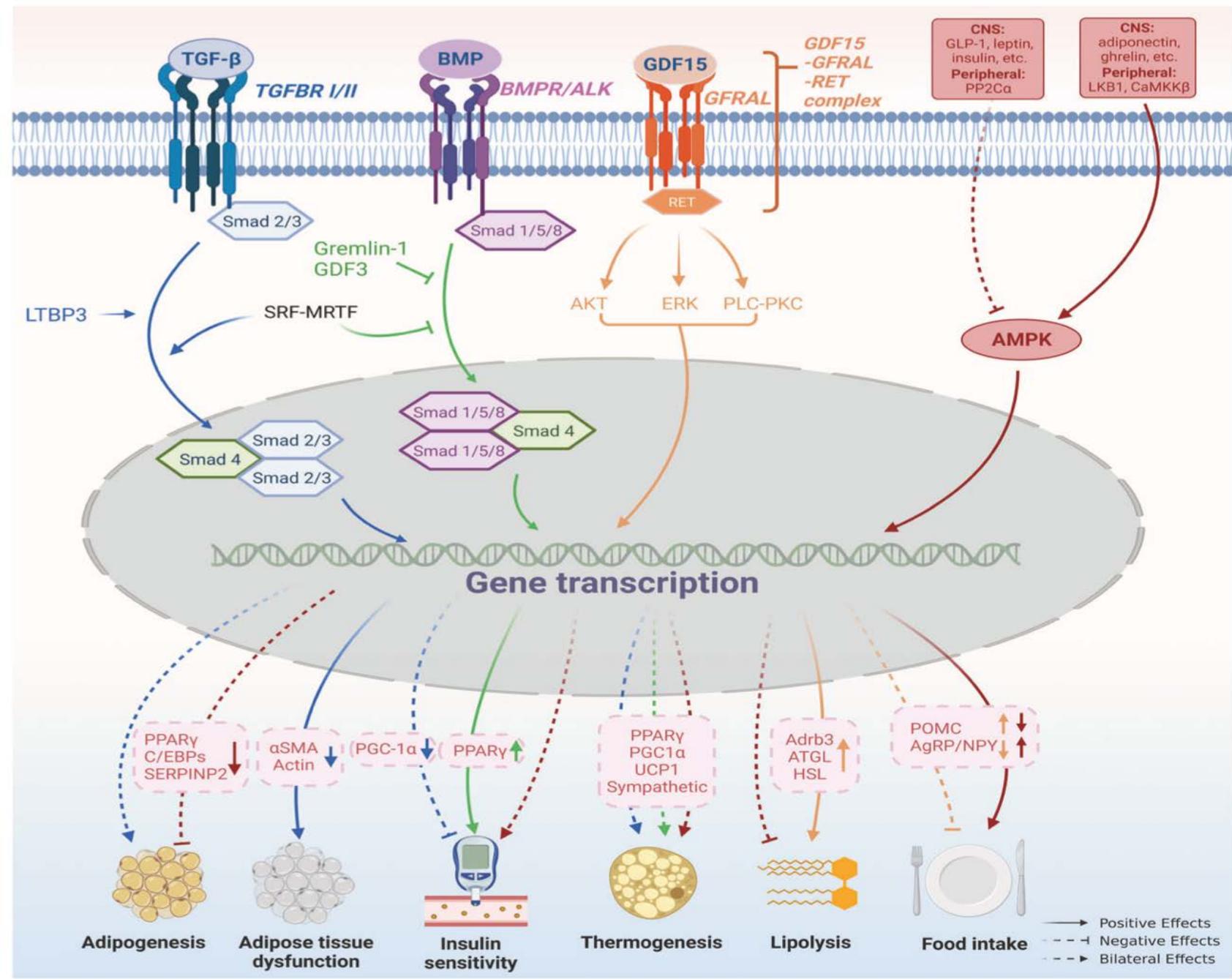
La señalización de **PI3K-AKT** en las células linfoides reduce la inflamación del tejido adiposo para luchar contra la obesidad.

Además, la señalización de **PI3K-AKT-mTOR** regula negativamente la ingesta de alimentos.

La vía **JAK-STAT** participa en los efectos anoréxicos mediados por la leptina. En el hígado, la activación de JAK-STAT se relaciona negativamente con la acumulación de grasa.



VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE TGF- β Y AMPK EN LA PATOGÉNESIS DE LA OBESIDAD.



• TGF- β muestra efectos duales sobre la adipogénesis/diferenciación de adipocitos.

• TGF- β inhibe el compromiso de los adipocitos de MSC mediante la fosforilación y supresión de la expresión de PPAR γ y C/EBP, a través de la señalización de Smad3.

• -Sin embargo, la administración pulsada de TGF β 1 durante la fase de compromiso muestra un efecto de promoción de la adipogénesis en MSC al regular negativamente la expresión de SERPINB2 (serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clase B, member 2)

• -En los adipocitos, la señalización de TGF- β participa en la disfunción del tejido adiposo al mejorar la expresión de genes característicos de miofibroblastos.

Significado siglas moleculares

PPAR- γ controla la expresión de genes implicados en la diferenciación celular (de adipocitos y líneas celulares sanguíneas), así como en el control de la utilización metabólica de la glucosa; su activación potencia los efectos de la insulina, disminuyendo la resistencia hística a la acción de esta hormona.

C/EBP factor de transcripción

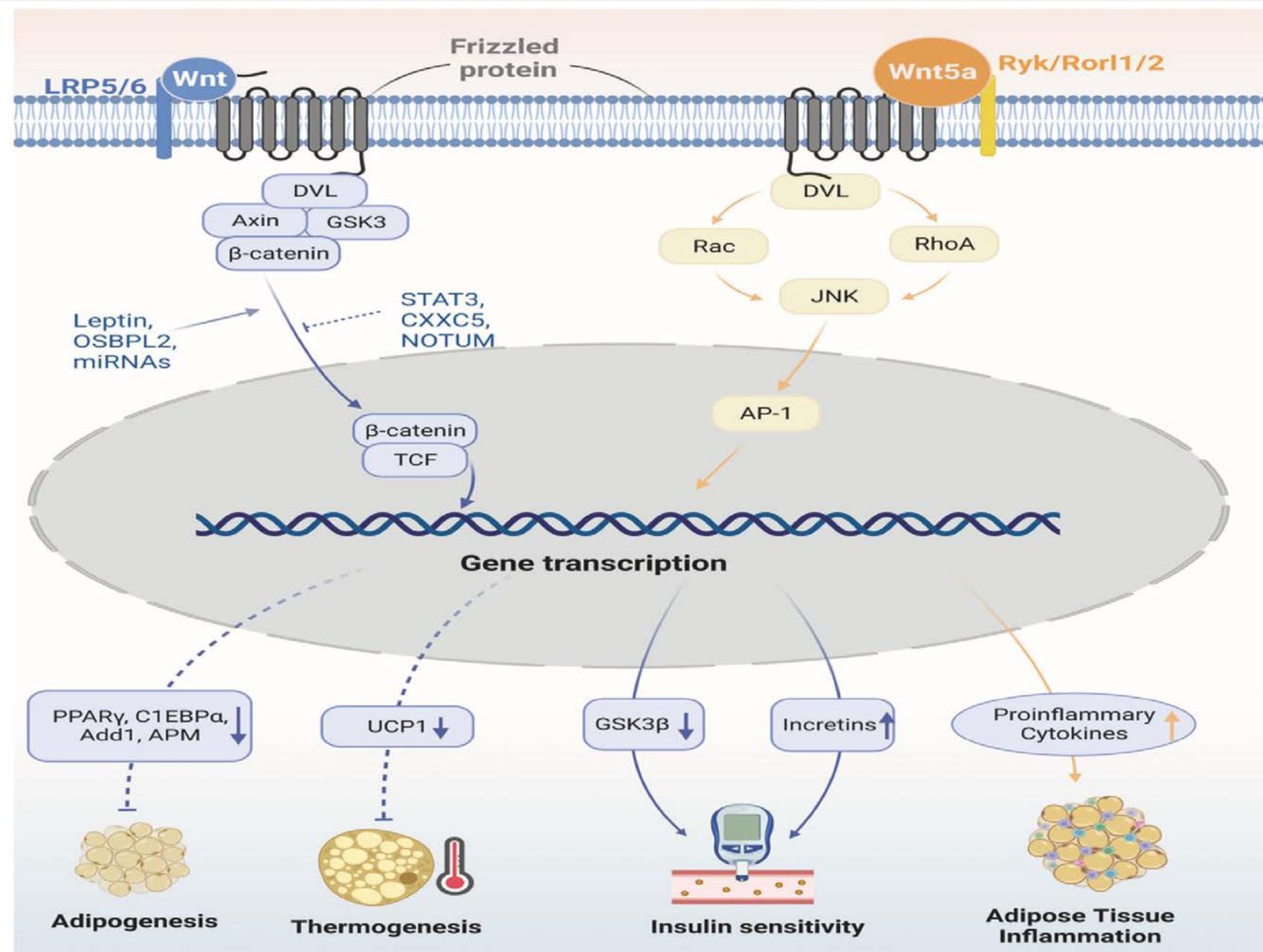
SMAD3 *Mothers Against Decapentaplegic homolog*, donde «**decapentaplégico**» se refiere a una proteína descubierta en moscas que es **homóloga** a la **proteína morfogénica ósea** humana) es un factor de transcripción muy importante que media los efectos inhibitorios del TGF β en la producción de IFN-gamma .

SerpinB2 **inhibidor de serinas** es inducido durante muchos procesos inflamatorios y es una de las proteínas más sobrerreguladas de los macrófagos y monocitos activados

VÍAS WNT/B-CATENINA EN LA PATOGÉNESIS DE LA OBESIDAD

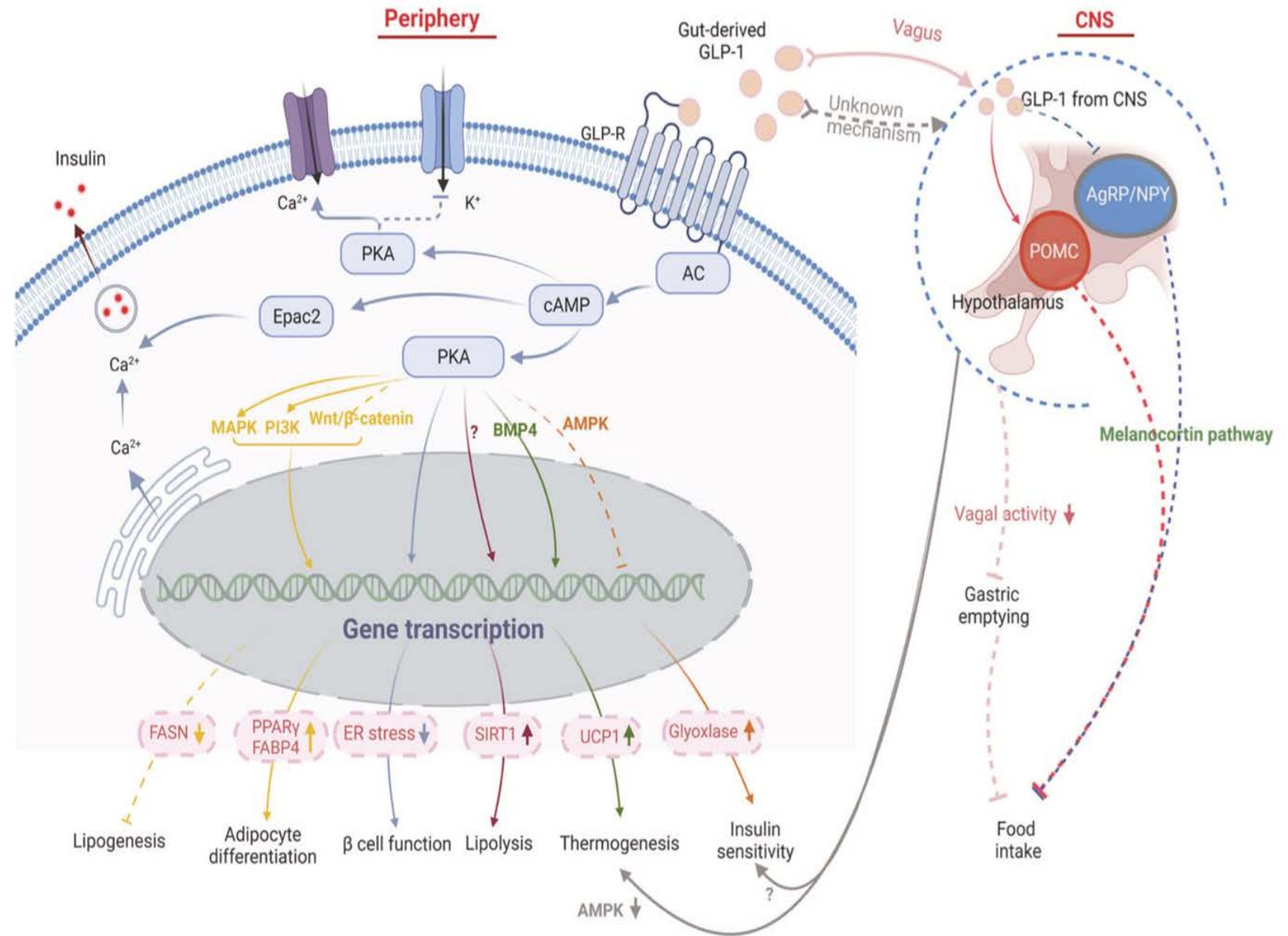
La activación de la vía Wnt/ β -catenina conduce a:

1. la sustitución de la adipogénesis al regular negativamente la expresión de PPAR γ , C1EBP α , Add1 Adducin 1) gen que codifica proteína, APM máquina procesadora de antígenos),
2. La inhibición de la termogénesis relacionada con BAT (prueba de activación de basófilos) mediante la regulación negativa de UCP-1 (termogenina)
2. El aumento de la sensibilidad a la insulina al regular negativamente la expresión de GSK3 β **glycogen synthase kinase 3 beta**
3. en el SNC mientras se regulan positivamente las incretinas dentro del epitelio del intestino delgado.



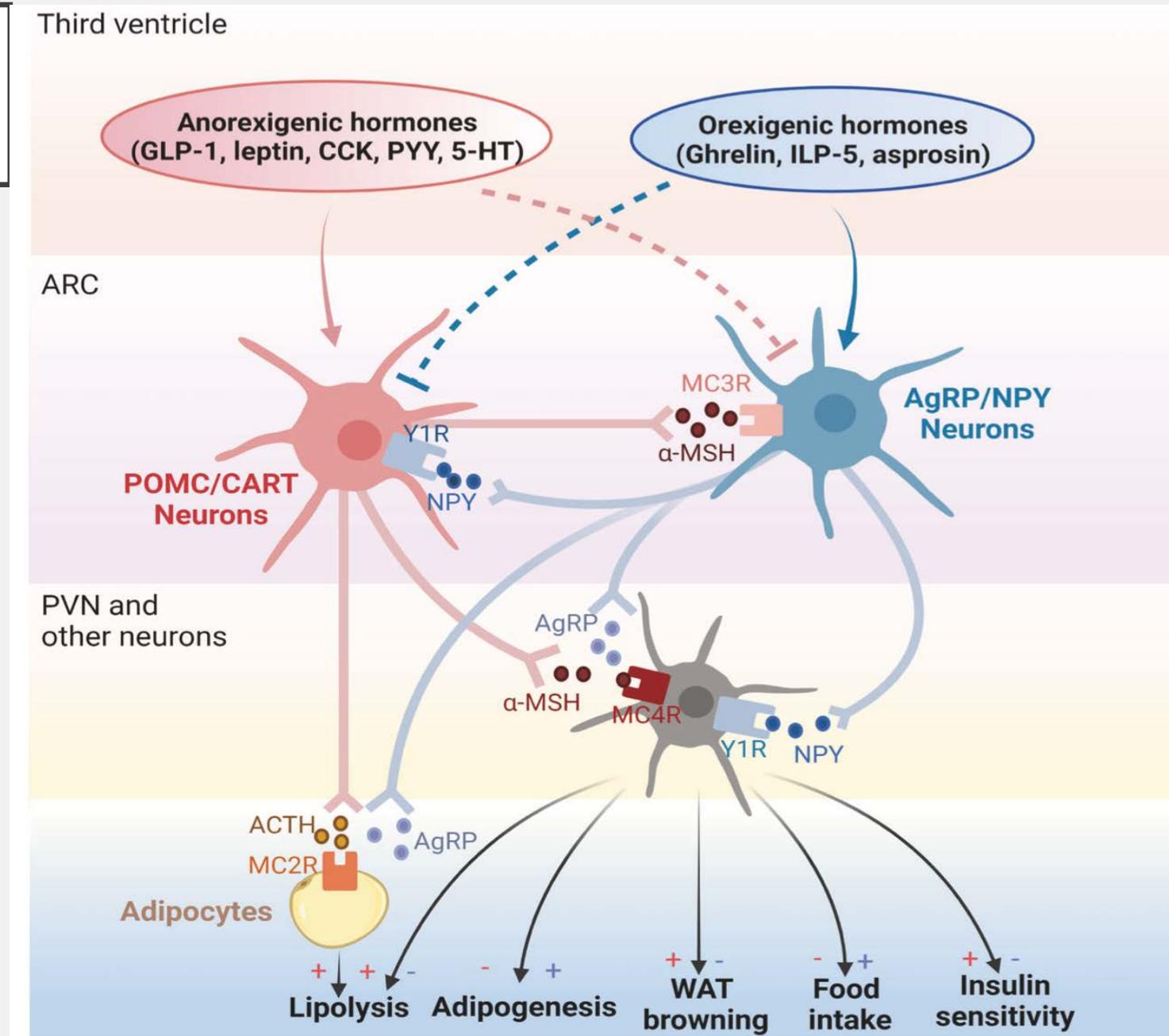
VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE GLP-1.

- El efecto antiobesidad del **GLP-1** (**péptido insulínico**) puede estar mediado por señales periféricas o centrales.
- En la periferia, la activación de **GLP-R** (**The glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1R)** is a G protein-coupled receptor (GPCR) found on beta cells of the pancreas) por el GLP-1 derivado del intestino mejora la secreción de insulina estimulada por la glucosa



VÍA DE LA MELANOCORTINA EN LA PATOGÉNESIS DE LA OBESIDAD

- Las neuronas POMC (proopiomelanocortina) del hipotálamo detectan e integran señales que informan sobre el estado energético del organismo y activan las respuestas fisiológicas oportunas. / CART (Chimeric Antigen Receptor T-Cell o receptor de antígeno quimérico de células T) en ARC (Allorecognition Complex) son estimuladas por hormonas anorexigénicas en el tercer ventrículo.



REFERENCIAS

- Gutiérrez-Cuevas, J., Santos, A., & Armendariz-Borunda, J. (2021). Pathophysiological Molecular Mechanisms of Obesity: A Link between MAFLD and NASH with Cardiovascular Diseases. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11629
- Wen, X., Zhang, B., Wu, B. et al. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Sig Transduct Target Ther* 7, 298 (2022).