

Estratègies de modulació de l'oxidació d'àcids grassos com a tractament per combatre l'obesitat

Fatty acid oxidation regulation strategies to treat obesity

Laura Herrero,^{1,2,3} Joan Francesc Mir,^{1,2} Minéa Weber,^{1,2} Raquel Fucho,^{1,2} María Calderón^{1,2,3} i Dolors Serra^{1,2,3}

¹ Universitat de Barcelona. Facultat de Farmàcia. Departament de Bioquímica i Biologia Molecular

² Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB)

³ CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERobn)

Resum: L'estil de vida actual, amb dietes d'alt contingut calòric i falta d'exercici físic, fa que la incidència d'obesitat s'incrementi notablement. Augmentar la degradació de greixos o bé reduir la ingesta calòrica poden ser potencials estratègies terapèutiques. L'enzim carnitina palmitoiltransferasa I (CPT1) és el pas limitant de l'oxidació dels àcids grassos. En aquest article, es mostra com la modulació de la seva activitat en diferents teixits, com el fetge, el teixit adipós o l'hipotàlem, pot ser clau a l'hora d'augmentar la despesa energètica i controlar la ingesta d'aliments.

Paraules clau: Obesitat, ingesta, oxidació d'àcids grassos, CPT1.

Abstract: Current lifestyles, with high-energy diets and little exercise, are triggering an alarming growth in obesity. Strategies that enhance fat degradation or reduce caloric food intake could be considered therapeutic interventions to reduce not only obesity, but also its associated disorders. The enzyme carnitine palmitoyltransferase I (CPT1) is the critical rate-determining regulator of fatty acid oxidation. In this paper, we show that this enzyme might play a key role in different tissues, such as liver, adipose tissue and hypothalamus, increasing energy expenditure and controlling food intake.

Keywords: Obesity, food intake, fatty acid oxidation, CPT1.

Introducció

L'obesitat i els trastorns metabòlics associats, com ara la resistència a la insulina, la diabetis de tipus 2, les malalties cardiovasculars, el càncer i altres patologies, són un dels greus problemes de salut pública del segle XXI. Segons l'Organització Mundial de la Salut, hi ha més de sis-cents milions de persones obesas a tot el món i, més important encara, el sobrepès i l'obesitat són la cinquena causa de mort en l'àmbit mundial. En els últims anys, s'està fent un gran esforç per entendre la fisiopatologia de l'obesitat i, en particular, la seva associació amb la resistència a la insulina [1]. S'han proposat diversos mecanismes que podrien explicar aquesta relació causal:

a) Deposició de greix ectòpica: durant l'obesitat falla la capacitat d'expandir del teixit adipós i d'emmagatzemar l'excés de greix, i això comporta un augment del depòsit de lípids en altres òrgans perifèrics com el fetge, el múscul esquelètic i el

pàncrees. Aquesta acumulació excessiva de lípids crea un ambient lipotòxic que bloqueja el transport de glucosa i la correcta senyalització de la insulina.

b) Inflamació: l'excés de lípids acumulats en el teixit adipós durant l'obesitat causa hipòxia en els adipòcits i, a la vegada, el reclutament i l'activació de les cèl·lules immunes en aquest teixit. Els adipòcits engrandits per l'acumulació de lípids i les cèl·lules immunes infiltrades secreten moltes citocines inflammatòries que promouen un estat proinflamatori que contribueix a la resistència a la insulina local i també sistèmica.

c) La ingesta d'aliments: el sistema nerviós central, específicament l'hipotàlem, és extremament important en les patologies induïdes per l'obesitat, ja que desenvolupa un paper crucial en el control de la ingesta i la regulació del pes corporal. De fet, la leptina, una hormona secretada pels adipòcits, actua sobre l'hipotàlem inhibint la ingesta d'aliments i controlant el pes corporal. En els trastorns relacionats amb l'obesitat, aquesta hormona és essencial en les interrelacions entre el cervell i els altres òrgans.

Les estratègies terapèutiques actuals per combatre l'obesitat se centren en l'augment de la despesa energètica mitjançant l'exercici regular i/o en la reducció del consum d'energia. Però modificar i mantenir aquest estil de vida més saludable du-

Correspondència: Dolors Serra
Universitat de Barcelona. Facultat de Farmàcia. Departament de Bioquímica i Biologia Molecular
Av. de Joan XXIII, 27-31. 08028 Barcelona
Tel.: +34 934 024 522. Fax: +34 934 024 520
A/e: dserra@ub.edu

rant llargs períodes de temps és difícil, ja que requereix una gran força de voluntat i el pacient acaba abandonant moltes de les mesures adoptades. Tots els medicaments que es troben en el mercat contra l'obesitat van dirigits a limitar el consum d'energia. Tot i els grans esforços fets fins al moment per combatre l'obesitat, la llista de medicaments retirats del mercat per raons de seguretat sembla ser cada vegada més gran: fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina i rimonabant. Actualment, només l'orlistat i la lorcaserina tenen una indicació clínica aprovada per al tractament de l'obesitat. Les agències del medicament europea, EMA (European Medicines Agency), i americana, FDA (Food and Drug Administration), han aprovat l'ús de l'orlistat, i només la FDA, l'ús de la lorcaserina [2, 3]. La liraglutida, un fàrmac anteriorment aprovat com a antidiabètic, ha estat aprovada per les dues institucions com a fàrmac contra l'obesitat [4, 5]. Altres fàrmacs existents en el mercat, com la combinació de bupropiò/naltrexona, que actuen en el sistema nerviós central augmentant l'activitat de les neurones POMC, han estat aprovats per la FDA, però no per l'agència europea EMA, ja que aquesta última és molt més restrictiva a l'hora d'aprovar medicaments per al control del pes que estiguin dirigits al sistema nerviós central. A causa, doncs, de la pandèmia de malalties relacionades amb l'obesitat (diabetis, resistència a la insulina, malalties cardiovasculars, asma, alguns tipus de càncer, Alzheimer, etc.), hi ha una gran necessitat de trobar nous fàrmacs que presentin un perfil més segur per optimitzar i individualitzar teràpies contra l'obesitat. Per tant, és imperatiu desenvolupar noves estratègies per abordar el problema i, entre elles, les destinades a augmentar la mobilització de lípids i l'oxidació de greixos són algunes de les més atractives.

Mobilització i oxidació dels àcids grassos

L'oxidació d'àcids grassos de cadena llarga es produeix en els mitocondris i duu a terme un paper clau en el desenvolupament de l'obesitat. El transport de lípids en el mitocondri es realitza a través del sistema carnitina palmitoïltransferasa (CPT). Aquest sistema està integrat per tres proteïnes: CPT1, acilcarnitina translocasa i CPT2. CPT1 catalitza l'etapa limitant de l'oxidació mitocondrial d'àcids grassos i està regulada pels canvis en els nivells de malonil-CoA. Aquests nivells estan controlats per l'acetil-CoA carboxilasa (ACC), que catalitza la síntesi de malonil-CoA i per malonil-CoA descarboxilasa (MCD), que en catalitza la degradació. Junts, aquests compo-

nents actuen com una xarxa metabòlica que detecta l'estat energètic de la cèl·lula. Un cop els àcids grassos de cadena llarga s'han degradat a acetil-CoA dins del mitocondri, es transformen en ATP a través del cicle de Krebs i la fosforilació oxidativa. Els teixits de mamífers expressen tres isoformes de CPT1: CPT1A, descoberta originalment al fetge, però que està present gairebé de forma ubíqua [6]; CPT1B, que es troba en múscul, cor i teixit adipós marró [7], i CPT1C, l'última isoforma descoberta, que s'expressa principalment en el cervell [8].

La nostra investigació indica que la modulació de la bioenergètica mitocondrial (i, en particular, l'oxidació d'àcids grassos) és un bon objectiu com a teràpia contra l'obesitat. La nostra estratègia es basa en dues intervencions: l'acció sobre teixits perifèrics, com ara el fetge i el teixit adipós, i l'acció central a l'hipotàlem. Per dur a terme la primera intervenció, el nostre grup ha obtingut una forma mutada de CPT1A, M593S-CPT1A (CPT1AM), que és una proteïna completament activa però totalment insensible a la inhibició per malonil-CoA [9]. La sobreexpressió de CPT1AM permet desconectar el metabolisme de la glucosa, que augmenta els nivells de malonil-CoA, del dels àcids grassos, amb la qual cosa s'accelera la degradació d'aquests últims. Per tant, la reducció dels lípids cel·lulars es produeix d'una forma molt més eficient. En l'àmbit central, la nostra estratègia es basa en la inhibició de l'activitat CPT1, ja que sembla que està implicada en la via de senyalització d'hormones que controlen la ingesta d'aliments.

L'augment d'oxidació d'àcids grassos al mitocondri de fetge millora la resistència a la insulina i l'obesitat induïda per una dieta rica en greix en ratolins

Al fetge, en condicions associades a un excés d'energia crònica o a alteracions del metabolisme lipídic, hi ha una considerable acumulació de lípids. Això desencadena el desenvolupament de la malaltia del fetge gras no alcohòlica. Aquesta malaltia produeix una acumulació anormal de lípids i inflamació. També comporta un augment de la gluconeogènesi hepàtica, que deixa de ser sensible a la insulina. Aquest sol ser el començament de la diabetis, que pot conduir, en etapes posteriors, al desenvolupament d'alteracions més greus, com l'esteatohepatitis, la cirrosi i el carcinoma hepatocel·lular. Te-

nint en compte que el fetge gras és, en última instància, el resultat d'un desequilibri entre l'entrada i la sortida de lípids dels hepatòcits, qualsevol intervenció que estimuli l'oxidació hepàtica d'àcids grassos ha de donar lloc a una reducció de l'esteatosi hepàtica. S'han descrit diverses aproximacions farmacològiques que activen l'oxidació d'àcids grassos al fetge. Per exemple, l'ús d'agonistes de PPAR [10] i AMPK [11, 12] i d'antagonistes de l'ACC [13]. Més interessants són els estudis en rosegadors en els quals s'intenta reduir l'esteatosi augmentant l'oxidació d'àcids grassos específicament al fetge. En aquests estudis, la modulació a curt termini de l'expressió dels gens ACC [14] i MCD [15] produeix una reducció en els nivells de malonil-CoA i un augment de l'oxidació d'àcids grassos. A més a més, en aquests estudis, es va observar una disminució hepàtica del contingut de triglicèrids i una millora de la sensibilitat a la insulina dels animals obesos. Tot i els bons resultats, cal tenir en compte que aquests gens estan implicats en altres rutes metabòliques, i això planteja la qüestió sobre la seva eficàcia en tractaments a llarg termini.

Tenint en compte que l'enzim clau i limitant de l'oxidació dels àcids grassos és CPT1A, la seva sobreexpressió sembla una estratègia més adient a l'hora de reduir el contingut de lípids i aconseguir una millora general del metabolisme hepàtic. La sobreexpressió hepàtica de CPT1A mitjançant adenovirus s'ha dut a terme en rates obesas per Stefanovic-Racic *et al.* [16]. Aquests autors van observar que un lleuger augment de l'oxidació d'àcids grassos produïa una reducció dels nivells de triglicèrids hepàtics, però això no va suposar cap millora en la sensibilitat a la insulina. Aquest efecte moderat podria ser degut a l'augment dels nivells de malonil-CoA induïts per una

dieta alta en greixos, que podria limitar l'activitat de CPT1A *in vivo*, tot i haver-la sobreexpressat.

Per evitar la inhibició pel malonil-CoA, el nostre grup va generar fa temps una isoforma mutant de CPT1A, CPT1AM [9], que és insensible al malonil-CoA. Els resultats publicats pel nostre grup confirmen en la línia cel·lular pancreàtica INS-1 [17] i en la línia de cèl·lules de múscul L6E9 [18] que la sobreexpressió de CPT1AM mitjançant adenovirus és més eficient a l'hora d'augmentar l'oxidació d'àcids grassos que la forma de CPT1A salvatge. A més a més, la sobreexpressió de CPT1AM en les cèl·lules L6E9 produeix un augment de dues vegades l'oxidació de palmitat, i disminueix la seva esterificació cap a altres lípids cel·lulars. Resultats similars han estat obtinguts en cultius primaris d'hepatòcits pel grup de la doctora Prip-Buus [19] i també pel nostre grup.

A més dels estudis *in vitro*, s'han realitzat experiments *in vivo* en ratolins alimentats amb una dieta grassa [20]. Mitjançant la injecció per la vena de la cua de ratolins de virus adenoassociats (AAV) que contenen la CPT1AM dirigida per un promotor específic de fetge, es va obtenir una sobreexpressió hepàtica perllongada de CPT1AM. Això va permetre avaluar l'impacte metabòlic i mecanismes subjacents de l'augment de l'oxidació d'àcids grassos en ratolins amb obesitat induïda per una dieta alta en greixos, així com en ratolins genèticament obesos *db/db*. En aquests estudis, es va observar que els ratolins que expressaven CPT1AM en fetge mostraven una millora general del metabolisme hepàtic de la glucosa i dels lípids a causa de l'augment del flux d'àcids grassos cap al mitocondri. Això evitava l'acumulació intracel·lular de lípids al fetge i la producció de ROS i rescatava la malmesa senyalització de la insulina (figura 1). Aquesta capacitat del fetge per fer front a un augment del flux dels àcids grassos cap al mitocondri, de manera que s'escapava d'una possible lesió hepàtica, podria ser explicada en part per la capacitat del fetge de formar cossos cetònics. Els cossos cetònics produïts per una major β -oxidació són fàcilment consumits per altres teixits, de manera que augmenta el flux de carbonis des del fetge cap a altres òrgans. A més a més, en aquests ratolins s'observà una reducció dels lípids acumulats en el teixit adipós blanc i un menor pes corporal, comparat amb el dels ratolins control, alimentats també amb una dieta rica en greixos. La senyalització de la insulina, deteriorada en teixits com ara el múscul o el teixit adipós blanc, també va millorar (figura 1). Aquests resultats han estat confirmats per un estudi posterior que van dur a terme Monsenego *et al.* [21].

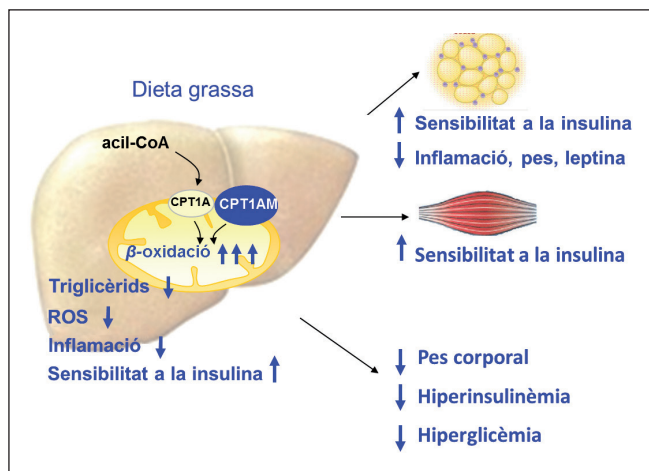


FIGURA 1. Efecte de la sobreexpressió de CPT1AM en fetge de ratolí amb obesitat induïda per dieta grassa.

En els ratolins genèticament obesos *db/db* que expressaven CPT1AM, també es va observar una millora de la hiperglucèmia i la hiperinsulinèmia que pateixen aquests animals. En conjunt, tots aquests resultats fan palès que un augment de la CPT1AM hepàtica pot ser una nova estratègia per al tractament de patologies del fetge gras i de l'obesitat.

L'augment de l'oxidació d'àcids grassos en adipòcits i en macròfags redueix el contingut en triglicèrids i la inflamació

Durant les dues últimes dècades, el teixit adipós ha guanyat importància com a responsable dels mecanismes implicats en els trastorns relacionats amb l'obesitat. El teixit adipós blanc és el responsable de l'emmagatzematge d'energia i conté adipòcits, teixit connectiu i nombroses cèl·lules immunes, com els macròfags, cèl·lules T i B, els mastòcits i els neutròfils, que s'infiltra i augmenten la seva presència durant l'obesitat. Els macròfags van ser les primeres cèl·lules immunes descrites implicades en la resistència a la insulina derivada de l'obesitat. Això mostrà que, a més del seu paper convencional en la reparació de teixits i en la resposta a adipòcits moribunds, aquests poden desenvolupar un paper patològic en el teixit adipós [22]. El teixit adipós és també un teixit endocrí que secreta hormones com la leptina, l'adiponectina i la resistina i citocines inflamatòries com ara TNF- α , IL-6, IL-1 β , etc., en resposta a diversos estímuls. Per tant, és un òrgan complex que controla la despesa d'energia, la gana, la sensibilitat a la insulina, la inflamació i la immunitat.

La fisiopatologia de la resistència a la insulina induïda per l'obesitat s'ha atribuït a diversos factors, com ara la deposició de greix ectòpica, l'augment de la inflamació i l'estrès del reticle endoplasmàtic (RE), la hipòxia del teixit adipós i la disfunció mitocondrial, l'expansió dels adipòcits deteriorats i l'angiogènesi. En l'obesitat, els àcids grassos, juntament amb altres estímuls, com ara les ceramides, diverses isoformes de PKC, citocines proinflamatòries, ROS i estrès de RE, activen les vies de senyalització de JNK, NF- κ B, RAGE i TLR, tant en adipòcits com en macròfags, la qual cosa desencadena la inflamació i la resistència a la insulina [23].

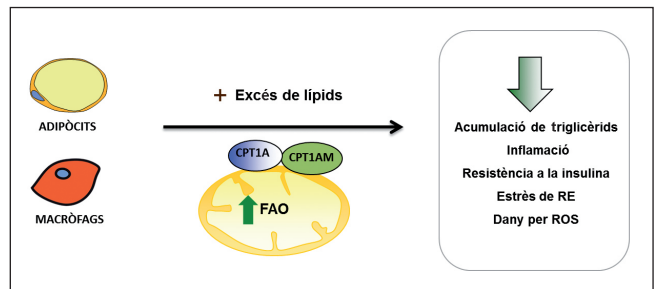


FIGURA 2. Efecte de l'augment de l'oxidació d'àcids grassos en adipòcits i macròfags incubats amb palmitat per sobreexpressió de CPT1AM.

S'ha descrit que les persones obeses i les persones amb diabetis de tipus 2 presenten nivells d'oxidació d'àcids grassos inferiors en diversos teixits. Així, s'ha observat que les persones obeses tenen reduïts els nivells d'expressió de CPT1 en el teixit adipós visceral [24]. Un estudi recent mostra que la sobreexpressió de CPT1A en adipòcits blancs disminueix el contingut de triglicèrids i millora la sensibilitat a la insulina [25]. En un estudi realitzat pel nostre grup, vam observar que l'expressió de CPT1A és major en els macròfags del teixit adipós humà que en adipòcits i que s'expressa diferencialment en teixit adipós visceral vs subcutani tant en una cohort d'obesos com en una de diabetis de tipus 2 [26]. Aquestes observacions ens van portar a investigar més a fons el paper potencial de CPT1A en adipòcits i macròfags. Quan vam expressar la CPT1AM en una línia cel·lular d'adipòcits 3T3-L1 CARD1 i en macròfags RAW 264,7 mitjançant adenovirus, vam observar un augment de l'oxidació d'àcids grassos en ambdós tipus cel·lulars. Quan les cèl·lules es van incubar amb palmitat per simular una situació d'obesitat, vam observar una disminució del contingut de triglicèrids, de la inflamació i de la sensibilitat a la insulina en adipòcits i una reducció d'estrès de RE i ROS en macròfags (figura 2). Tots aquests resultats indiquen que un augment de la mobilització i l'oxidació d'àcids grassos en cèl·lules metabòlicament rellevants, com ara adipòcits i macròfags, pot ser una estratègia prometedora per al tractament de patologies inflamatòries cròniques com l'obesitat i la diabetis de tipus 2.

La modulació de l'activitat CPT1 a l'hipotàlem regula la ingesta i el pes

El sistema nerviós central desenvolupa un paper important en l'avaluació i el control de l'homeòstasi energètica. L'hipotàlem és un òrgan complex organitzat en diferents nuclis formats per

agrupacions de neurones especialitzades que són sensibles a canvis en l'estatus energètic. Aquestes neurones responen als canvis energètics alterant l'expressió de neuromoduladors i neurotransmissors específics que, a la vegada, modifiquen la ingesta d'aliments i la despesa energètica. El metabolisme hipotalàmic dels àcids grassos participa en aquest procés i actua com a intermediari dels mecanismes moleculars de l'acció central d'hormones com la leptina, la grelina i els nutrients en el control de la ingesta i el balanç energètic [27].

Alguns estudis suggereixen que el malonil-CoA actua en aquests processos com a missatger molecular de l'estat nutricional [28]. Així, la leptina, hormona de la sacietat, realitza la seva acció anorexigènica augmentant els nivells de malonil-CoA a l'hipotàlem. També hi ha evidències clares del procés invers, és a dir, una disminució hipotalàmica dels nivells de malonil-CoA senyalitza un dèficit energètic que causa un augment de la ingesta i del pes [29]. Un clar candidat de l'acció del malonil-CoA és la CPT1. Al cervell hi ha dues isoformes de CPT1: CPT1A (en el mitocondri) i CPT1C (en el RE). Les dues isoformes tenen un lloc d'unió a malonil-CoA. No obstant això, les seves notables diferències en la localització subcel·lular i en l'activitat suggereixen una funció neuronal diferent per a cada isoforma.

S'ha proposat que, en situacions d'augment de malonil-CoA, aquest actuaria inhibint la CPT1A, la qual cosa limitaria l'oxidació dels acil-CoA de cadena llarga. L'acumulació d'acil-CoA o altres derivats lipídics permetria la seva interacció amb proteïnes que regularien l'expressió dels neuropèptids orexigènics (NPY i AgRP) i anorexigènics (POMC i CART). Donen suport a aquest mecanisme les observacions fetes amb la injecció intracerebroventricular (icv) d'una ribosonda que causa inhibició genètica de la CPT1A hipotalàmica i redueix la ingesta [30]. D'altra banda, s'ha observat que l'acció orexigènica de la grelina es dona a través d'una activació de la cinasa activada per AMP (AMPK), que, a la vegada, inactiva ACC, la qual cosa impedeix la síntesi de malonil-CoA i, en conseqüència, augmenta l'activitat CPT1A [29]. Aquest augment d'activitat CPT1A produeix un augment de ROS que podria ser responsable, en part, de l'activació de la senyalització de la resposta orexigènica.

Estudis recents realitzats pel nostre grup mostren que una sobreexpressió de CPT1AM en el nucli ventromedial (VMN) (nucli de sacietat) de l'hipotàlem produeix hiperfàgia (figura 3). Això va associat a canvis notables del perfil lipídic de la regió mediobasal (MBH), que comprèn els nuclis arqueats (ARC)

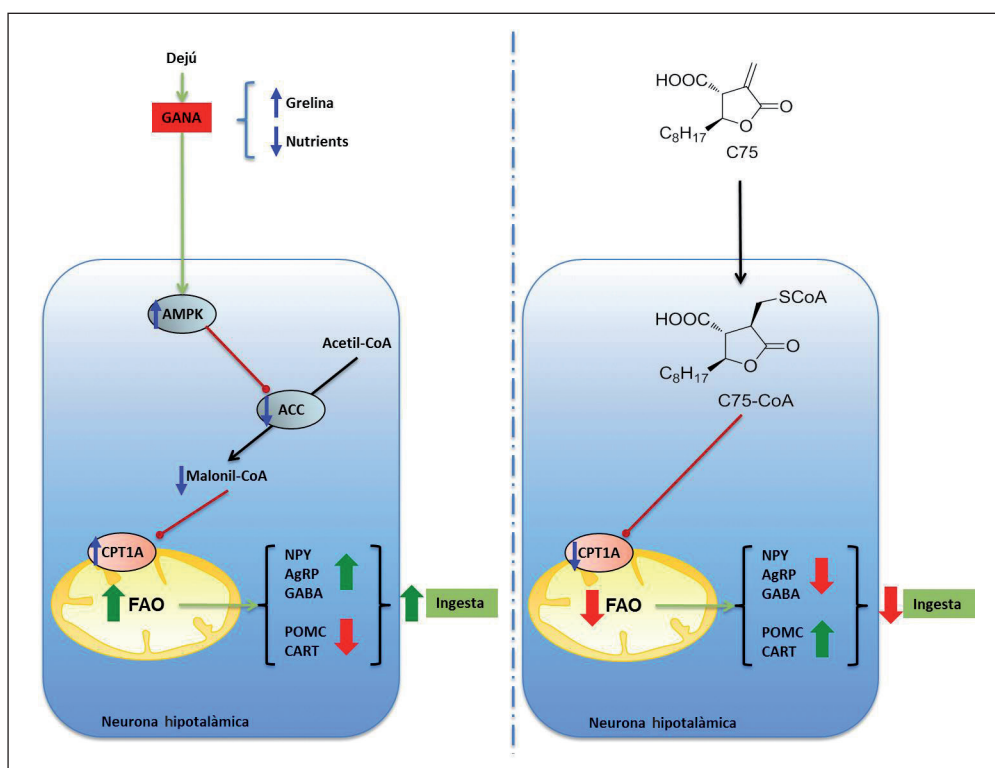


FIGURA 3. Modulació de l'activitat CPT1A a hipotàlem. L'augment de l'activitat CPT1A produeix un augment de la ingesta. La inhibició de l'activitat CPT1A per acció del C75 redueix la ingesta.

i VMN de l'hipotàlem, i a canvis en els nivells d'expressió dels transportadors de glutamat i GABA [31]. En canvi, al nucli ARC, aquesta mateixa sobreexpressió de CPT1A no altera la ingesta en resposta a la leptina [32]. Tot això apunta a un paper clau de CPT1A en el control de la ingesta. Malgrat totes aquestes evidències, encara no es coneixen exactament quins són els esdeveniments per sota de CPT1A en els diferents nuclis hipotalàmics que porten a la resposta orexigènica.

D'altra banda, s'ha realitzat un esforç important per dissenyar nous fàrmacs contra l'obesitat dirigits a augmentar els nivells de malonil-CoA en l'àmbit hipotalàmic. L'enzim àcid gras sintasa (AGS) catalitza la síntesi de palmitat a partir d'acetil-CoA i malonil-CoA. S'ha descrit que la inhibició d'AGS a l'hipotàlem suprimeix la ingesta d'aliments a través de l'acumulació de malonil-CoA [33]. El C75 és un inhibidor sintètic de l'AGS i s'ha proposat com un agent antiobesitat. La seva administració disminueix la gana i el pes corporal en rosegadors [34]. El nostre grup ha demostrat que el coenzim-A adducte de C75 (C75-CoA) és un potent inhibidor de la CPT1 [35] i que una part de la resposta anorexigènica del C75 pot ser deguda a la potent inhibició d'aquest producte sobre CPT1A. Totes aquestes dades indiquen que la CPT1A podria ser considerada una bona diana per al control de la gana amb vista a possibles accions terapèutiques contra l'obesitat.

Conclusions

La comunitat investigadora és conscient del fet que s'han de buscar nous tractaments per lluitar contra l'epidèmia actual de l'obesitat i de les malalties relacionades. Un canvi en la dieta i l'exercici físic regular són dues estratègies clàssiques i efectives per disminuir la sobrecàrrega de nutrients. Tot i així, el seu manteniment a llarg termini depèn de la voluntat del pacient. És per això que calen noves aproximacions que permetin reduir la càrrega de lípids i augmentar la despesa d'energia. D'altra banda, per modular la conducta alimentària, cal també desenvolupar nous medicaments que permetin reduir la ingesta. Els resultats del nostre grup i d'altres demostren que un augment sistèmic o una disminució en l'àmbit central de l'oxidació de lípids és una estratègia prometedora per lluitar contra l'obesitat i les malalties relacionades.

Agraïments

Voldriem agrair al Ministeri de Ciència i Innovació el finançament rebut pels projectes SAF2013-45887-R, de LH; SAF2014-52223-C2-1-R, de DS, i la beca doctoral de JFM. El CIBER Fisiopatologia de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn) CB06/03/0001, de DS. Els ajuts a la recerca de la European Foundation for the Study of Diabetes, de LH; (EFSD)/Lilly i EFSD/Janssen-Rising Star, de LH, i L'Oréal-UNESCO «For Women in Science», de LH. L'ajut a la recerca de la Generalitat de Catalunya 2014SGR465, de DS. Els autors també agraeixen la beca doctoral «Ciencia sin fronteras» del Brasil de MW.

Referències

- [1] AHIMA, R. S. «Digging deeper into obesity». *J. Clin. Invest.*, núm. 121 (2011), p. 2076-2079.
- [2] O'NEIL, P. M.; SMITH, S. R.; WEISSMAN, N. J.; FIDLER, M. C.; SÁNCHEZ, M.; ZHANG, J.; RAETHER, B.; ANDERSON, C. M.; SHANAHAN, W. R. «Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study». *Obes.*, núm. 20 (2012), p. 1426-1436.
- [3] KHAN, A.; RAZA, S.; KHAN, Y.; AKSOY, T.; KHAN, M.; WEINBERGER, Y.; GOLDMAN, J. «Current updates in the medical management of obesity». *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.*, núm. 6 (2012), p. 117-128.
- [4] NOVO NORDISK. *Liraglutide 3.0 mg for weight management: NDA 206-321: Briefing document* [en línia]. Silver Spring: US Food and Drug Administration. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee, 2014. <<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm413318.pdf>>.
- [5] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). «Saxenda recommended for approval in weight management in adults: medicine to be used in addition to reduced-calorie diet and physical activity». Londres, 2015.
- [6] ESSER, V.; BRITTONSO, C. H.; WEIS, B. C.; FOSTER, D. W.; MCGARRY, J. D. «Cloning, sequencing, and expression of a cDNA encoding rat liver carnitine palmitoyltransferase I. Direct evidence that a single polypeptide is involved in inhibitor interaction and catalytic function». *J. Biol. Chem.*, núm. 268 (1993), p. 5817-5822.
- [7] YAMAZAKI, N.; SHINOHARA, Y.; SHIMA, A.; TERADA, H. «High expression of a novel carnitine palmitoyltransferase I like pro-

tein in rat brown adipose tissue and heart: isolation and characterization of its cDNA clone». *FEBS Lett.*, núm. 363 (1995), p. 41-45.

[8] PRICE, N.; LEIJ, F. van der; JACKSON, V.; CORSTORPHINE, C.; THOMSON, R.; SORENSEN, A.; ZAMMIT, V. «A novel brain-expressed protein related to carnitine palmitoyltransferase I». *Genomics*, núm. 80 (2002), p. 433-442.

[9] MORILLAS, M.; GÓMEZ-PUERTAS, P.; BENTEBIBEL, A.; SELLÉS, E.; CASALS, N.; VALENCIA, A.; HEGARDT, F. G.; ASINS, G.; SERRA, D. «Identification of conserved amino acid residues in rat liver carnitine palmitoyltransferase I critical for malonyl-CoA inhibition. Mutation of methionine 593 abolishes malonyl-CoA inhibition». *J. Biol. Chem.*, núm. 278 (2003), p. 9058-9063.

[10] BARROSO, E.; RODRÍGUEZ-CALVO, R.; SERRANO-MARCO, L.; ASTUDILLO, A. M.; BALSINDE, J.; PALOMER, X.; VÁZQUEZ-CARRERA, M. «The PPAR β/δ activator GW501516 prevents the down-regulation of AMPK caused by a high-fat diet in liver and amplifies the PGC-1 α -Lipin 1-PPAR α pathway leading to increased fatty acid oxidation». *Endocrinology*, núm. 152 (2011), p. 1848-1859.

[11] ZHOU, G.; MYERS, R.; LI, Y.; CHEN, Y.; SHEN, X.; FENYK-MELODY, J.; WU, M.; VENTRE, J.; DOEBBER, T.; FUJII, N.; MUSI, N.; HIRSHMAN, M. F.; GOODYEAR, L. J.; MOLLER, D. E. «Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action». *J. Clin. Invest.*, núm. 108 (2001), p. 1167-1174.

[12] VELASCO, G.; GEELLEN, M. J.; GUZMÁN, M. «Control of hepatic fatty acid oxidation by 5'-AMP-activated protein kinase involves a malonyl-CoA-dependent and a malonyl-CoA-independent mechanism». *Arch. Biochem. Biophys.*, núm. 337 (1997), p. 169-175.

[13] HARWOOD, H. J.; PETRAS, S. F.; SHELLY, L. D.; ZACCARO, L. M.; PERRY, D. A.; MAKOWSKI, M. R.; HARGROVE, D. M.; MARTIN, K. A.; TRACEY, W. R.; CHAPMAN, J. G.; MAGEE, W. P.; DALVIE, D. K.; SOLIMAN, V. F.; MARTIN, W. H.; MULARSKI, C. J.; EISENBEIS, S. A. «Isozyme-nonspecific N-substituted bipiperidylcarboxamide acetyl-CoA carboxylase inhibitors reduce tissue malonyl-CoA concentrations, inhibit fatty acid synthesis, and increase fatty acid oxidation in cultured cells and in experimental animals». *J. Biol. Chem.*, núm. 278 (2003), p. 37099-37111.

[14] SAVAGE, D. B.; CHOI, C. S.; SAMUEL, V. T.; LIU, Z.-X.; ZHANG, D.; WANG, A.; ZHANG, X. M.; CLINE, G. W.; YU, X. X.; GEISLER, J. G.; BHANOT, S.; MONIA, B. P.; SHULMAN, G. I. «Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2». *J. Clin. Invest.*, núm. 116 (2006), p. 817-824.

[15] AN, J.; MUOIO, D. M.; SHIOTA, M.; FUJIMOTO, Y.; CLINE, G. W.; SHULMAN, G. I.; KOVES, T. R.; STEVENS, R.; MILLINGTON, D.; NEWGARD, C. B.

«Hepatic expression of malonyl-CoA decarboxylase reverses muscle, liver and whole-animal insulin resistance». *Nat. Med.*, núm. 10 (2004), p. 268-274.

[16] STEFANOVIC-RACIC, M.; PERDOMO, G.; MANTELL, B. S.; SIPULA, I. J.; BROWN, N. F.; O'DOHERTY, R. M. «A moderate increase in carnitine palmitoyltransferase 1 α activity is sufficient to substantially reduce hepatic triglyceride levels». *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, núm. 294 (2008), p. E969-E977.

[17] HERRERO, L.; RUBÍ, B.; SEBASTIÁN, D.; SERRA, D.; ASINS, G.; MAECHLER, P.; PRENTKI, M.; HEGARDT, F. G. «Alteration of the malonyl-CoA/carnitine palmitoyltransferase I interaction in the β -cell impairs glucose-induced insulin secretion». *Diabetes*, núm. 54 (2005), p. 462-471.

[18] SEBASTIÁN, D.; HERRERO, L.; SERRA, D.; ASINS, G.; HEGARDT, F. G. «CPT I overexpression protects L6E9 muscle cells from fatty acid-induced insulin resistance». *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, núm. 292 (2007), p. E677-E686.

[19] AKKAQUI, M.; COHEN, I.; ESNOUS, C.; LENOIR, V.; SOURNAC, M.; GIRARD, J.; PRIP-BUUS, C. «Modulation of the hepatic malonyl-CoA-carnitine palmitoyltransferase 1A partnership creates a metabolic switch allowing oxidation of *de novo* fatty acids». *Biochem. J.*, núm. 420 (2009), p. 429-438.

[20] ORELLANA-GAVALDA, J. M.; HERRERO, L.; MALANDRINO, M. I.; PAÑEDA, A.; RODRÍGUEZ-PEÑA, M. S.; PETRY, H.; ASINS, G.; DEVENTER, S. van; HEGARDT, F. G.; SERRA, D. «Molecular therapy for obesity and diabetes based on a long-term increase in hepatic fatty-acid oxidation». *Hepatology*, núm. 53 (2011), p. 821-832.

[21] MONSÉNÉGO, J.; MANSOURI, A.; AKKAQUI, M.; LENOIR, V.; ESNOUS, C.; FAUVEAU, V.; TAVERNIER, V.; GIRARD, J.; PRIP-BUUS, C. «Enhancing liver mitochondrial fatty acid oxidation capacity in obese mice improves insulin sensitivity independently of hepatic steatosis». *J. Hepatol.*, núm. 56 (2012), p. 632-639.

[22] DAVIES, L. C.; JENKINS, S. J.; ALLEN, J. E.; TAYLOR, P. R. «Tissue-resident macrophages». *Nat. Immunol.*, núm. 14 (2013), p. 986-995.

[23] HERRERO, L.; SHAPIRO, H.; NAYER, A.; LEE, J.; SHOELSON, S. E. «Inflammation and adipose tissue macrophages in lipodystrophic mice». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 107 (2010), p. 240-245.

[24] KRISHNAN, J.; DANZER, C.; SIMKA, T.; UKROPEC, J.; WALTER, K. M.; KUMPF, S.; MIRTSCHINK, P.; UKROPCOVA, B.; GASPERIKOVA, D.; PEDRAZZINI, T.; KREK, W. «Dietary obesity-associated Hif1 α activation in adipocytes restricts fatty acid oxidation and energy expenditure via suppression of the Sirt2-NAD⁺ system». *Genes Dev.*, núm. 26 (2012), p. 259-270.

[25] GAO, X.; LI, K.; HUI, X.; KONG, X.; SWEENEY, G.; WANG, Y.; XU, A.; TENG, M.; LIU, P.; WU, D. «Carnitine palmitoyltransferase 1A pre-

vents fatty acid-induced adipocyte dysfunction through suppression of c-Jun N-terminal kinase». *Biochem. J.*, núm. 435 (2011), p. 723-732.

[26] MALANDRINO, M. I.; FUCHO, R.; WEBER, M.; CALDERÓN-DOMÍNGUEZ, M.; MIR, J. F.; VALCÁRCEL, L.; ESCOTÉ, X.; GÓMEZ-SERRANO, M.; PERAL, B.; SALVADÓ, L.; FERNÁNDEZ-VELEDO, S.; CASALS, N.; VÁZQUEZ-CARRERA, M.; VILLARROYA, F.; VENDRELL, J. J.; SERRA, D.; HERRERO, L. «Enhanced fatty acid oxidation in adipocytes and macrophages reduces lipid-induced triglyceride accumulation and inflammation». *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, núm. 308 (2015), p. E756-E769.

[27] LÓPEZ, M.; LELLIOTT, C. J.; VIDAL-PUIG, A. «Hypothalamic fatty acid metabolism: a housekeeping pathway that regulates food intake». *Bioessays*, núm. 29 (2007), p. 248-261.

[28] HU, Z.; CHA, S. H.; CHOHNAN, S.; LANE, M. D. «Hypothalamic malonyl-CoA as a mediator of feeding behavior». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 100 (2003), p. 12624-12629.

[29] LÓPEZ, M.; LAGE, R.; SAHA, A. K.; PÉREZ-TILVE, D.; VÁZQUEZ, M. J.; VARELA, L.; SANGIAO-ALVARELLOS, S.; TOVAR, S.; RAGHAY, K.; RODRÍGUEZ-CUENCA, S.; DEOLIVEIRA, R. M.; CASTAÑEDA, T.; DATTA, R.; DONG, J. Z.; CULLER, M.; SLEEMAN, M. W.; ÁLVAREZ, C. V.; GALLEGO, R.; LELLIOTT, C. J.; CARLING, D.; TSCHÖP, M. H.; DIÉGUEZ, C.; VIDAL-PUIG, A. «Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin». *Cell. Metab.*, núm. 7 (2008), p. 389-399.

[30] OBICI, S.; FENG, Z.; ARDUINI, A.; CONTI, R.; ROSSETTI, L. «Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production». *Nat. Med.*, núm. 9 (2003), p. 756-761.

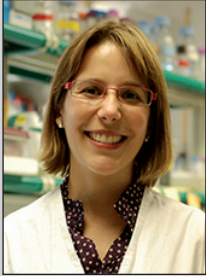
[31] MERA, P.; MIR, J. F.; FABRIÁS, G.; CASAS, J.; COSTA, A. S. H.; MALANDRINO, M. I.; FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J. A.; REMESAR, X.; GAO, S.; CHOHNAN, S.; RODRÍGUEZ-PEÑA, M. S.; PETRY, H.; ASINS, G.; HEGARDT, F. G.; HERRERO, L.; SERRA, D. «Long-term increased carnitine palmitoyltransferase 1A expression in ventromedial hypothalamus causes hyperphagia and alters the hypothalamic lipidomic profile». *PLoS One*, núm. 9 (2014), p. e97195.

[32] GAO, S.; KEUNG, W.; SERRA, D.; WANG, W.; CARRASCO, P.; CASALS, N.; HEGARDT, F. G.; MORAN, T. H.; LOPASCHUK, G. D. «Malonyl-CoA mediates leptin hypothalamic control of feeding independent of inhibition of CPT-1 α ». *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, núm. 301 (2011), p. R209-R217.

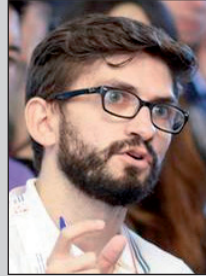
[33] GAO, S.; LANE, M. D. «Effect of the anorectic fatty acid synthase inhibitor C75 on neuronal activity in the hypothalamus and brainstem». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 100 (2003), p. 5628-5633.

[34] LOFTUS, T. M.; JAWORSKY, D. E.; FREHYWOT, G. L.; TOWNSEND, C. A.; RONNETT, G. V.; LANE, M. D.; KUHAJDA, F. P. «Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors». *Science*, núm. 288 (2000), p. 2379-2381.

[35] MERA, P.; BENTEBIBEL, A.; LÓPEZ-VIÑAS, E.; CORDENTE, A. G.; GURUNATHAN, C.; SEBASTIÁN, D.; VÁZQUEZ, I.; HERRERO, L.; ARIZA, X.; GÓMEZ-PUERTAS, P.; ASINS, G.; SERRA, D.; GARCÍA, J.; HEGARDT, F. G. «C75 is converted to C75-CoA in the hypothalamus, where it inhibits carnitine palmitoyltransferase 1 and decreases food intake and body weight». *Biochem. Pharmacol.*, núm. 77 (2009), p. 1084-1095.



L. Herrero



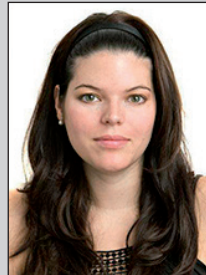
J. F. Mir



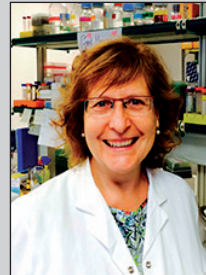
M. Weber



R. Fucho



M. Calderón



D. Serra

Laura Herrero és llicenciada en química i doctora en bioquímica per la Universitat de Barcelona (UB). Va realitzar el postdoctorat a la Universitat de Boston (Boston, MA, EUA) i al Joslin Diabetes Center (Harvard Medical School, Boston, MA, EUA). Actualment és professora lectora del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la UB i membre de l'Institut de Biomedicina de la UB (IBUB) i del CIBERobn.

Joan Francesc Mir és llicenciat en farmàcia i màster en biotecnologia molecular per la Universitat de Barcelona (UB). Des de l'any 2006, col·labora amb el grup Regulació del Metabolisme Lipídic, al Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Farmàcia de la UB, i des de l'any 2011 hi realitza els estudis de doctorat.

Minéia Weber Blattes és llicenciada en farmàcia pel Centro Universitário Franciscano (UNIFRA, Brasil). Va realitzar un màster en ciències a la Universitat Federal de São Paulo (UNIFESP, Brasil). Des de l'any 2012, realitza els estudis de doctorat al grup Regulació del Metabolisme Lipídic, al Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona (UB).

Raquel Fucho és llicenciada en biologia i doctora en biomedicina per la Universitat de Barcelona (UB). Actualment, és investigadora postdoctoral al grup Regulació del Metabolisme Lipídic, al Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Farmàcia de la UB.

María Calderón-Domínguez és llicenciada en biologia per la Universitat de Màlaga (UMA). Va realitzar la tesi doctoral a la Universitat Commonwealth de Virgínia (Richmond, VA, EUA), i va obtenir el títol de doctora en biologia cel·lular i molecular a la UMA. Des de l'any 2013, és investigadora postdoctoral al grup Regulació del Metabolisme Lipídic, al Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona (UB), i membre del CIBERobn.

Dolors Serra és professora agregada al Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona (UB), investigadora principal del grup Regulació del Metabolisme Lipídic i membre de l'Institut de Biomedicina de la UB (IBUB) i del CIBERobn.