

Nanopartículas y Obesidad: ¿tratamiento milagroso?

Rocío Mesa Sánchez, Elena Silva Escalera

Resumen— La obesidad está considerada actualmente como epidemia a nivel mundial debido a su gran incidencia. Por esto, y por las complicaciones clínicas que acarrea, se han desarrollado múltiples terapias tanto farmacológicas como quirúrgicas. Sin embargo, estas terapias conllevan una gran lista de efectos adversos y riesgos, y no muestran una gran efectividad. Por ello, existe la necesidad de desarrollar nuevas terapias con un enfoque diferente. Se sabe que los adipocitos pardos utilizan la energía almacenada para generar calor. Así, la vectorización de fármacos a partir de nanopartículas para producir la transformación de tejido adiposo blanco en tejido adiposo pardo se propone como una alternativa útil para el tratamiento de la obesidad. En este artículo se realiza una revisión del empleo de nanopartículas poliméricas y lipídicas para la administración de tres fármacos útiles para esta aplicación: Dibenzazepina, Resveratrol y Rosiglitazona. Además, se presentan otras perspectivas de la utilización de nanopartículas para el tratamiento de la obesidad.

Palabras Claves— BAT, Nanopartículas, Obesidad, Vector, WAT.

1. INTRODUCCIÓN

El número de personas con obesidad ha ido creciendo año tras año hasta llegar a hablar de una epidemia con 2.000 millones de personas afectadas, que representan el 30% de la población mundial [1]. Además de afectar a multitud de personas, la obesidad conlleva el aumento de riesgo de sufrir o exacerbar muchas otras enfermedades, entre las cuales se encuentran los desórdenes metabólicos como diabetes, enfermedades cardiovasculares como hipertensión o enfermedad coronaria, ictus, o diferentes tipos de cáncer. Solo el 30% de los pacientes que tienen obesidad están metabólicamente sanos, y presentan un riesgo similar al de individuos sin obesidad de no sufrir estas enfermedades [2].

Por todo ello, a lo largo de los años se han desarrollado multitud de fármacos que promuevan la pérdida de peso. Sin embargo, no se han obtenido resultados notables con muchos de ellos. De hecho, solo existen 5 medicamentos de larga duración aceptados por la Administración de Medicamentos y Alimentos estadounidense (FDA): Orlistat, que actúa inhibiendo las lipasas pancreáticas provocando una disminución en la absorción de grasas; Lorcaserina, el cual es un agonista de la serotonina y activa una neurona anorexigénica promoviendo la saciedad; Liraglutida, que es un agonista del péptido similar al glucagón 1, el cual favorece la saciedad y reduce la ingesta; Fentermina/Topiramato, los cuales no se conoce con exactitud su mecanismo de acción pero disminuyen el apetito y aumentan la sensación de saciedad y Naltrexona/Bupropion los cuales actúan como un antagonista opioide e inhiben la recaptación de dopamina y noradrenalina, respectivamente [3].

Como se puede observar en la Tabla 1, estos medicamen-

tos son muy poco efectivos, teniendo tasas de aumento de la pérdida de peso entre un 9% y un 3% mientras que la lista de efectos adversos asociados es larga y, en muchos casos, todavía no se conocen con exactitud todas sus complicaciones.

Además del desarrollo de fármacos para tratar la obesidad, también se han desarrollado dispositivos médicos. En concreto, hay 7 dispositivos que han sido aprobados por la FDA, y entre ellos se encuentran 3 balones gástricos, un sistema de estimulación eléctrica, un sistema de vaciado gástrico y 2 cirugías bariátricas: anastomosis en Y de Roux y una banda gástrica ajustable. Sin embargo, estos sistemas también presentan problemas. Los balones gástricos solo se pueden llevar un periodo máximo de 6 meses, y en muchas ocasiones al quitarlo se produce efecto rebote y se gana el peso perdido en ese periodo de tiempo. El sistema de estimulación eléctrica es mucho más invasivo, ya que consiste en suprimir la comunicación neuronal entre el estómago y el cerebro para fomentar la sensación de saciedad. El vaciado gástrico consiste en implantar un tubo a los pacientes que salga por el abdomen por el cual se vaciará el estómago 20-30 minutos después de cada comida. Por último, las cirugías gástricas son más invasivas que los demás procedimientos y, aunque son mucho más efectivas en la pérdida de peso, en muchas ocasiones hay que realizar posteriores cirugías asociadas [4].

Con todo ello, se muestra la necesidad de desarrollar un sistema de pérdida de peso más seguro, sencillo y eficaz que los descritos anteriormente.

Tabla 1. Porcentaje del incremento en la pérdida de peso y efectos secundarios de los diferentes medicamentos.

Droga	Porcentaje de aumento en la pérdida de peso	Efectos secundarios
Orlistat	3%	Problemas gastrointestinales: diarrea, flatulencias...
Lorcaserin	3-3,6%	Dolor de cabeza, fatiga, náuseas, mareo, tos, sequedad bucal y estreñimiento. Se debe estudiar el riesgo de problemas cardíacos.
Liraglutida	4-5,4%	Náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, fatiga, estreñimiento, dolor de cabeza, hipoglucemia e incremento de la lipasa. En ratas y ratones causa tumores de tiroides.
Fentermina/Topiramato	8,6-9,3%	Insomnio, sequedad bucal, mareo, parestesia. Riesgo teratogénico
Naltrexona/Bupropion	3,3-4,8%	Náusea, vómito, dolor de cabeza, mareo, insomnio, diarrea, sequedad bucal, Incremento de presión sanguínea

2. NANOPARTÍCULAS PARA LA VECTORIZACIÓN DE FÁRMACOS

La nanotecnología aplicada a la biomedicina presenta numerosas utilidades. Una de sus aplicaciones destacadas es el uso de nanopartículas (metálicas, poliméricas, lipídicas...) para la vectorización de fármacos, es decir, los denominados nanovectores o nanotransportadores. Gracias a las características de las nanopartículas y a la posibilidad de modificar su superficie, permiten la formación de complejos biocompatibles mediante la unión de distintas moléculas (o fármacos), controlando su liberación en el tiempo, su estabilidad fisiológica, su biodegradación y el tiempo de circulación por el organismo, entre otros aspectos como la solubilidad acuosa. De esta forma, la función de los nanovectores es dirigir la cantidad adecuada de un compuesto activo a su lugar de acción correspondiente a través de una diana. Se consideran sistemas inteligentes, ya que son capaces de detectar y responder rápidamente en el sitio de acción correcto, evitando la exposición de las células sanas al fármaco en cuestión, por lo que aumentan la efectividad de los compuestos empleados y reducen los posibles efectos adversos. Estos nanovectores se emplean en numerosas aplicaciones, por ejemplo, cabe destacar su utilidad en el tratamiento antitumoral [5].

En el campo de la obesidad, la nanotecnología ha revolucionado la concepción de hallar un posible tratamiento, gracias a su capacidad de disminuir los efectos adversos y maximizar la efectividad, al ser estas las principales causas de fallo en los tratamientos enfocados a la obesidad. Para esta aplicación se han empleado nanopartículas inorgánicas (metálicas, cerámicas...), nanopartículas lipídicas, nanopartículas poliméricas, liposomas... Pero destacan, sobre todo, las nanopartículas lipídicas y poliméricas [6, 7].

Por su parte, las nanopartículas lipídicas son buenas candidatas como nanovectores debido a su biocompatibilidad, su capacidad de formar bicapas para encapsular los compuestos y su fácil fusión con membranas celulares con las que entregar el fármaco al sitio de unión de la célula correcta. Además, son especialmente útiles en aquellos casos donde se requiere mejorar la solubilidad del compuesto. Sin embargo, presenta una importante limitación y es que, al tratarse de nanopartículas orgánicas, pueden ser inestables en algunas condiciones fisiológicas. Por otro lado, las nanopartículas poliméricas presentan características físico-químicas adecuadas para su uso como nanovectores, permitiendo su modificación de forma sencilla. Los polímeros empleados pueden ser sintéticos o naturales; dentro de los sintéticos destacan las nanopartículas elaboradas con ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En el caso de las nanopartículas fabricadas con polímeros de origen natural, son buenas candidatas para el tratamiento de la obesidad gracias a su baja toxicidad, fácil modificación y biodegradación; un ejemplo son las nanopartículas de dextrano [7].

En el siguiente apartado revisaremos el uso de ambos tipos de nanopartículas aplicadas al tratamiento de la obesidad, concretamente en la transformación del tejido adiposo blanco (WAT) en tejido adiposo pardo (BAT).

3. NANOPARTÍCULAS EN LA VECTORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD: TRANSFORMACIÓN DEL WAT EN BAT

3.1. Introducción al tejido adiposo

En condiciones normales el tejido adiposo conforma entre el 20-28% de la masa corporal, mientras que en individuos con obesidad puede llegar a representar el 80%. El tejido adiposo se diferencia en tres tipos según sus funciones, estructura, coloración y vascularización: tejido adiposo blanco, pardo y beige. El WAT está menos vascularizado y sus células contienen una sola vacuola donde almacenan triglicéridos, es decir, almacenan energía. En abundancia de triglicéridos, estos se acumulan y baja su tasa de utilización lo que produce que el tejido adiposo blanco se expanda de forma dramática. El BAT, al contrario, está más vascularizado y sus células poseen varias vacuolas lipídicas. Este tejido no se encarga de almacenar energía como el blanco, sino que disipa la energía mediante termogénesis para regular la temperatura. Esto lo hace a través de la multitud de mitocondrias que presentan sus células, produciendo calor como producto final de la fosforilación oxidativa. Por último, se denomina tejido adiposo beige a los adipocitos que presentan coloración beige, muestran características similares a los adipocitos pardos, como la existencia de numerosas vacuolas, y se encuentran en el tejido adiposo blanco. Estos adipocitos pueden aparecer bajo estímulos como la exposición al frío, el ejercicio o algunas hormonas, y se cree que son adipocitos blancos que se han transdiferenciado a adipocitos pardo, aunque aún no hay estudios suficientes. Mientras que en modelos animales de obesidad inducida por dieta se ha observado la conversión de adipocitos pardos en blancos, como terapia se pretende realizar el

proceso inverso y convertir adipocitos blancos en pardos [8, 9].

3.2. Transformación del WAT en BAT

Como se ha comentado previamente, una técnica propuesta para el tratamiento de la obesidad es la transformación del WAT en BAT induciendo la actividad termogénica, lo que implica un aumento del gasto energético, la generación de calor, la quema de grasa y, por consiguiente, una disminución del peso corporal. La conversión de los adipocitos puede llevarse a cabo mediante dos técnicas: la exposición del cuerpo a temperaturas frías y la estimulación del sistema nervioso simpático. Parece particularmente interesante revisar la segunda técnica, que consiste en llevar a cabo dicha estimulación mediante la señalización de un neurotransmisor (norepinefrina), el cual provoca la secreción de sustancias que se unen al receptor β -adrenogénico en el WAT, induciendo la termogénesis. La nanotecnología juega un papel principal en esta aplicación al ser necesaria una forma de dirigir de manera más específica las sustancias encargadas de ello, ya que pueden unirse a los receptores de tejido adiposo de zonas no deseadas, por ejemplo, la vejiga [10]. Por otro lado, el uso de nanopartículas también permite la liberación controlada en el tiempo del compuesto farmacológico empleado con el fin de evitar efectos tóxicos debidos a altas dosis [11]. Esta aproximación puede observarse en la Figura 1.

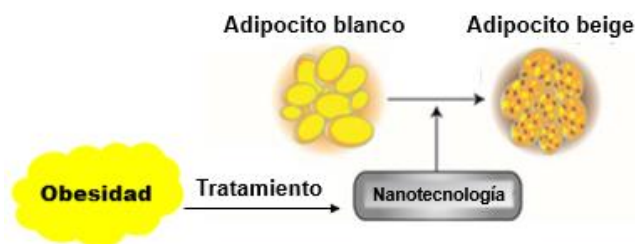


Fig. 1. Transformación de adipocitos blancos en pardos mediante el uso de nanotecnología para tratar la obesidad. Modificado de [7]

A continuación, se exponen una serie de agentes empleados para inducir la transformación del WAT en BAT mediante la vectorización con nanopartículas.

En primer lugar, una estrategia para llevar a cabo esta técnica es la inhibición de la vía de señalización Notch, fundamental en distintos aspectos del desarrollo celular. En concreto, esta vía presenta niveles de actividad muy altos en la obesidad. Por ello, se propone el uso de Dibenzazepina (DBZ), un fármaco contra la depresión, cuya función es inhibir la vía de señalización Notch, mediante el uso de nanopartículas poliméricas de PLGA con las que vectorizar el compuesto hacia la diana: el WAT [10]. En ensayos realizados sobre ratones obesos, las nanopartículas encapsulando DBZ fueron inyectadas sobre el WAT subcutáneo directamente, observándose que dichas nanopartículas se mantenían sobre la zona diana sin expandirse a otros lugares no deseados y, gracias a su especi-

ficidad, producían la transformación de los adipocitos del WAT en adipocitos beige derivando en un incremento del gasto energético, un descenso de la grasa corporal y un bloqueo de aumento del peso corporal [10, 11]. Por otro lado, en estudios realizados con cerdos, el tamaño reducido de las nanopartículas empleadas, así como la carga negativa de su superficie, demostraron estabilizar su difusión tras ser inyectadas, y prevenir la formación de aglomeraciones a consecuencia de la interacción entre ellas. Sus características de biodegradabilidad y biocompatibilidad le permitieron pasar rápidamente al contenido intracelular de los preadipocitos, facilitando la liberación controlada de DBZ junto a su contención intracelular durante una semana en condiciones fisiológicas. La rápida internalización de las nanopartículas cargadas con DBZ en las células, la vectorización hacia la zona concreta y la liberación controlada en el tiempo del fármaco demostró inducir la obtención de adipocitos beige y una reducción de la expansión del tejido adiposo subcutáneo [11].

Otro agente con potencial para el tratamiento de la obesidad es el Resveratrol (Res), un compuesto natural utilizado habitualmente en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, el trans-Resveratrol (t-Res) es la forma activa del compuesto por lo que aporta mayor biodisponibilidad. Ambos han mostrado tener capacidad para inducir la transformación de WAT en BAT o adipocitos beige y un aumento en el gasto energético. Sin embargo, debido a su poca solubilidad en agua y baja estabilidad, se ha propuesto el uso de nanopartículas para mejorar sus condiciones de aplicación. La encapsulación de ambas formas del compuesto en nanopartículas lipídicas y en liposomas mostraron mejorar su biodisponibilidad, distribución, estabilidad y solubilidad. Además, se observó un aumento de los marcadores de adipocitos pardos y adipocitos beige, y un descenso en los marcadores de adipocitos blancos, sugiriendo su utilidad en la transformación de WAT en BAT [10, 12]. En concreto, las nanopartículas empleadas se encargan de enmascarar el compuesto de manera que permiten una liberación controlada y prolongada, y lo protegen de la biodegradación [10].

Por último, se ha estudiado el uso de otro posible compuesto que, junto a la vectorización por nanopartículas, puede resultar en la transformación efectiva del WAT en BAT siendo un potencial candidato para el tratamiento de la obesidad. Se trata de Rosiglitazona (Rosi), utilizado en el tratamiento de la diabetes. A pesar de presentar potencial en diversos estudios por su capacidad de oscurecer los adipocitos, su poca especificidad ha provocado una reducción de su eficacia. Es por ello que se han propuesto dos sistemas de vectorización del fármaco mediante nanopartículas, con el fin de mejorar su respuesta [10]. Xue et al. propusieron la utilización de nanopartículas poliméricas de un bloque polimérico de PLGA y polietilenglicol (PLGA-b-PEG) para encapsular el fármaco en cuestión (Rosi). Los estudios realizados en ratones con obesidad inducida por la dieta demostraron la transformación de adipocitos blancos en adipocitos pardos. Gracias al direccionamiento proporcionado por las nanopartículas y a la regulación de dosis liberada, se encontró que una mayor acu-

mulación de nanopartículas en el WAT facilitó la transformación de los adipocitos, e influyeron en el bloqueo del aumento de peso de los ratones [13]. Por otro lado, Zhang et al. en el año 2017 estudiaron el uso de nanopartículas degradables a partir del polisacárido dextrosano junto a la adición del fármaco Rosi. Las nanopartículas fueron diseñadas con sensibilidad a la glucosa para crear un ambiente ácido en la liberación de Rosi. Mediante el uso de modelos de ratones obesos se observó la transformación de WAT en BAT inducida, derivando en pérdida de peso, reducción de adipocitos blancos en el tejido adiposo visceral y mejoras metabólicas [14]. Las nanopartículas empleadas demostraron en ambos casos, por tanto, mejorar la actividad del fármaco empleado y la obtención de mejores resultados en comparación con la administración del fármaco sin vectorizar.

4. OTRAS PERSPECTIVAS

Además del enfoque de utilizar las nanopartículas como vectores para dirigir fármacos que sean capaces de convertir los adipocitos blancos en pardos, también se han estudiado otras perspectivas en el tratamiento de la obesidad en donde las nanopartículas presentan un papel importante. Una de estas perspectivas es el uso de nanovectores para inhibir la angiogénesis, así como para transportar nutraceuticos al cuerpo. Otra perspectiva es la terapia fototermal, la cual consiste en nanopartículas metálicas que al ser excitadas por un láser generan calor que promueve la apoptosis celular, en este caso, de adipocitos blancos [10]. Otro enfoque es utilizar las nanopartículas como vectores, como se ha descrito anteriormente, pero en este caso que contengan secuencias como cAMP para promover la secreción de insulina y las señales de saciedad por parte de la leptina, MAPK para restaurar la sensibilidad a insulina, o incluso miRNA [15]. Además, las nanopartículas también se pueden usar como método indirecto contra la obesidad previniendola. Nanopartículas de celulosa, por ejemplo, promueven los movimientos peristálticos y reducen la ingesta de nutrientes. También se ha estudiado el uso de nanopartículas de plata recubiertas por DAPT para incrementar ciertos tipos bacterianos de la microflora intestinal [12]. En los últimos años se han desarrollado multitud de aplicaciones de las nanopartículas que se están empezando a investigar en la aplicación contra la obesidad.

5. CONCLUSIONES

Desde un punto de vista crítico, el uso de las nanopartículas como vectores para el transporte de diferentes fármacos contra la obesidad se considera una buena estrategia terapéutica, puesto que se podrían disminuir en gran medida los efectos adversos asociados a la inespecificidad del fármaco y aumentar su eficacia, así como facilitar la dosificación. En concreto, el uso de estos nanovectores en la conversión de WAT a BAT se plantea como una buena alternativa en cuanto al tratamiento de la obesidad, sin embargo, puesto que los ensayos consistentes en esta

perspectiva se encuentran en fases muy tempranas por el momento, y que hay una falta de estudios que evalúen la acción a largo plazo, no se puede confirmar su efectividad y seguridad. Por otro lado, a pesar de que el uso de nanopartículas poliméricas y lipídicas han mostrado ser una buena opción, habría que profundizar el estudio del nanomaterial óptimo a usar en esta estrategia para solucionar algunas complicaciones que presentan las anteriores nanopartículas, por ejemplo, problemas de estabilidad. Como conclusión, debido a que el campo de estudio es muy amplio y hay múltiples propuestas se deben realizar más investigaciones.

REFERENCIAS

- [1] Caballero B. (2019). Humans against Obesity: Who Will Win?. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 10(suppl_1), S4–S9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
- [2] Engin A. (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in experimental medicine and biology*, 960, 1–17. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1
- [3] Heffron, S. P., Parham, J. S., Pendse, J., & Alemán, J. O. (2020). Treatment of Obesity in Mitigating Metabolic Risk. *Circulation research*, 126(11), 1646–1665. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315897>
- [4] Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H. R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: Pathophysiology and Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(1), 69–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>
- [5] Safari, J., & Zarnegar, Z. (2014). Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 18(2), 85–99. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.12.009>
- [6] Ash, G. I., Kim, D., & Choudhury, M. (2019). Promises of Nanotherapeutics in Obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(6), 369–383. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.004>
- [7] Tsou, Y.-H., Wang, B., Ho, W., Hu, B., Tang, P., Sweet, S., Zhang, X.-Q., Xu, X. Y., (2019) Nanotechnology-Mediated Drug Delivery for the Treatment of Obesity and Its Related Comorbidities. *Adv. Healthcare Mater.* 8, 1801184. <https://doi.org/10.1002/adhm.201801184>
- [8] Frigolet, M. E., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2020). The colors of adipose tissue. Los colores del tejido adiposo. *Gaceta medica de Mexico*, 156(2), 142–149. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000356>
- [9] O'Rourke R. W. (2018). Adipose tissue and the physiologic underpinnings of metabolic disease. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 14(11), 1755–1763. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.07.032>
- [10] Sibuyi, N. R. S., Moabelo, K. L., Meyer, M., Onani, M. O., Dube, A., & Madiehe, A. M. (2019). Nanotechnology advances towards development of targeted-treatment for obesity. *Journal of nanobiotechnology*, 17(1), 1–21.
- [11] Huang, D., Narayanan, N., Cano-Vega, M. A., Jia, Z., Ajuwon, K. M., Kuang, S., & Deng, M. (2020). Nanoparticle-Mediated Inhibition of Notch Signaling Promotes Mitochondrial Biogenesis and Reduces Subcutaneous Adipose Tissue Expansion in Pigs. *iS-*

- ciencia, 23(6), 101167. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101167>
- [12] Li, J., Cha, R., Luo, H., Hao, W., Zhang, Y., & Jiang, X. (2019). Nanomaterials for the theranostics of obesity. *Biomaterials*, 223, 119474.
- [13] Xue, Y., Xu, X., Zhang, X. Q., Farokhzad, O. C., & Langer, R. (2016). Preventing diet-induced obesity in mice by adipose tissue transformation and angiogenesis using targeted nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(20), 5552–5557. <https://doi.org/10.1073/pnas.1603840113>
- [14] Zhang, Y., Liu, Q., Yu, J., Yu, S., Wang, J., Qiang, L., & Gu, Z. (2017). Locally Induced Adipose Tissue Browning by Microneedle Patch for Obesity Treatment. *ACS nano*, 11(9), 9223–9230. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b04348>
- [15] Ash, G. I., Kim, D., & Choudhury, M. (2019). Promises of nanotherapeutics in obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(6), 369–383.



Rocío Mesa Sánchez. Actualmente cursando el Máster en Biotecnología sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla). Se graduó en el grado de Biotecnología en la Universidad Politécnica de Madrid en el año 2018/2019.



Elena Silva Escalera Actualmente cursando el Máster en Biotecnología sanitaria en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla). Se graduó en el grado de Ingeniería de la Salud, mención en Ingeniería Biomédica en la Universidad de Sevilla en el año 2019/2020.