

El control genético de la obesidad

JOSÉ MARÍA FERNÁNDEZ-RÚA

Investigadores americanos han conseguido aislar, tras 40 años de búsqueda el gen "ob".

Está implicado en este trastorno nutricional, muy frecuente en países occidentales.

La obesidad es, en la actualidad, el desorden nutricional más frecuente en los países occidentales. Un dato elocuente es que en Estados Unidos tres de cada diez adultos tienen un peso que es superior, por lo menos en un 20 por ciento, al que sería el ideal teniendo en cuenta siempre los componentes de edad y altura entre otros factores.

El aumento excesivo del peso corporal se asocia con la diabetes de tipo II, hipertensión, hiperlipidemia y ciertas clases de carcinomas. La investigación de este trastorno nutricional se remonta a los trabajos de Lavoisier y Laplace, quienes, en 1780, ya señalaron que el balance energético corporal se regulaba fisiológicamente. Desde entonces, los científicos aún discrepan sobre el lugar de esta regulación, siendo el

CIENCIA

«En Estados Unidos tres de cada diez adultos tienen un peso que es superior, por lo menos en un 20 por ciento, al que sería el ideal teniendo en cuenta siempre los componentes de edad y altura entre otros factores.»

núcleo ventromedial del hipotálamo, al parecer, el principal centro responsable de la saciedad.

A pesar de que aún se desconoce la patogénesis molecular de la obesidad, las investigaciones en este campo han avanzado de forma considerable en los últimos meses. Así, un equipo de investigadores dirigidos por Jeffrey M. Friedman, de la Universidad Rockefeller, publicó en la revista "Nature" los resultados de la clonación del gen de la obesidad en ratones y su homólogo en seres humanos.

Este hallazgo se produjo cuarenta años después de que, por vez primera, otros científicos identificaran mutaciones en roedores. Hay que decir, sin embargo, que el descubrimiento de Friedman no termina por dilucidar la patogénesis molecular de esta disfunción, pero puede arrojar importantes beneficios en su tratamiento.

Centenares de ratones


Friedman y su equipo han sido los primeros en publicar estos resultados, ya que otros grupos de investigadores estaban a punto de culminar el mismo trabajo en diferentes laboratorios. Desde hace nueve años, aproximadamente, este esfuerzo que empezó en la década de los cincuenta se ha redoblado con un ambicioso programa, en el que los protagonistas han sido varios centenares de ratones y, por supuesto, las más avanzadas técnicas genéticas de clonaje posicional.

Como recuerda el doctor Pedro García Barreno, la primera mutación recesiva ("obese") se identificó en 1950. Esta espontánea mutación dio lugar a animales con un peso tres veces superior a los normales, a la vez que desarrollaban diabetes tipo II, muy similar al cuadro que se presenta tardíamente y con frecuencia en el ser humano. Experimentos de circulación cruzada entre dos animales (parabiosis) señalaron que los ratones "ob" presentan un déficit de algún factor sanguíneo que regula la ingesta y el metabolismo.

En el trabajo publicado en "Nature", el doctor Friedman explica con detalle la secuencia del gen, que han denominado "ob", al tiempo que puntualizan que se trata de una proteína de 167 aminoácidos. Al parecer puede formar parte del camino de señales bioquímicas que, en los tejidos adiposos, regulan el tamaño de los depósitos de grasas en el organismo.

La proteína que codifica el gen "ob" humano tiene una secuencia de aminoácidos parecida, en un 85 por ciento, a la misma proteína del ratón que, por otra parte, también ha sido encontrada en otros mamíferos pero no en la mosca de la fruta. Desde el punto de vista de la hipótesis de estos investigadores norteamericanos, la proteína codificada por el gen "ob" permite al cerebro controlar y ajustar el peso corporal. No obstante, cuando ese gen presenta algún error, es liberada de forma inadecuada

«La proteína que codifica el gen "ob" humano tiene una secuencia de aminoácidos parecida, en un 85 por ciento, a la misma proteína del ratón que, por otra parte, también ha sido encontrada en otros mamíferos.»



enviando una señal errónea al cerebro que, entonces, no orquesta correctamente el balance energético del organismo. En este caso se origina una acumulación de grasas que puede degenerar, por lo menos en ratones, en la aparición de síntomas de diabetes mellitus y en un incremento de peso unas tres veces mayor del normal.

A tenor de lo expuesto, un gran número de genetistas, fisiólogos y biólogos moleculares están convencidos que la regulación de las grasas del organismo está mediatizada por una "autopista" de potentes señales bioquímicas, cuyo centro de control en el sistema nervioso central estaría situado en el hipotálamo.

Una de las teorías más aceptadas es el llamado modelo lipostático, de acuerdo con el cual el tamaño de los depósitos de grasa corporal es controlado por el sistema nervioso central, con ayuda de un producto de metabolismo de las grasas que circularía por el flujo sanguíneo y que afectaría al balance energético.

El equipo de científicos dirigidos por el doctor Friedman piensa que ese factor circulante sería la hormona que codifica el gen "ob". El doctor Timothy Rink, experto en Fisiología que trabaja en la empresa Amylin

Pharmaceuticals Inc., en Estados Unidos, subrayó en un comentario que publicó la revista británica que la clonación del "ob" puede proporcionar nuevas y racionales estrategias para las terapias de la obesidad, aunque

todavía tiene que pasar algún tiempo para que se puedan resolver una serie de enigmas sobre su papel determinante en la obesidad. Como ha dicho el doctor Rink, "no podemos esperar que un único gen controle todo este complicado proceso".

Hormona contra la obesidad

Dentro de este campo merece la pena dedicar unas líneas al trabajo que llevan a cabo, en España, varios investigadores del CSIC para conseguir la síntesis enzimática del péptido "CCK-8". El objetivo es lograr un fármaco potencialmente útil en el tratamiento de la obesidad.

Se trata de una hormona peptídica de ocho aminoácidos, encontrada en los años setenta, pero que presenta una serie de funciones pancreáticas, gastrointestinales, cerebrales y hepatobiliares, además de su influencia en la regulación del apetito. Los péptidos son sustancias orgánicas de origen biológico constituidos por aminoácidos unidos entre sí. Los avances en biomedicina han demostrado con creces su importancia en el control de numerosos procesos biológicos que tienen lugar en los organismos vivos. Su conocimiento molecular ha supuesto, además, el desarrollo

CIENCIA

«Las últimas metodologías de síntesis y purificación permiten afrontar con garantías de éxito la preparación de péptidos o incluso de proteínas de pequeño tamaño, aunque todavía existen muchos problemas. Entre ellos el escalado industrial, el fuerte impacto ambiental como consecuencia de la manipulación de disolventes y de reactivos de acoplamiento y las consiguientes reacciones secundarias.»

de estas sustancias como agentes terapéuticos, vacunas, inhibidores enzimáticos y como aditivos en la industria de la alimentación.

Las últimas metodologías de síntesis y purificación permiten afrontar con garantías de éxito la preparación de péptidos o incluso de proteínas de pequeño tamaño, aunque todavía existen muchos problemas. Entre ellos el escalado industrial, el fuerte impacto ambiental como consecuencia de la manipulación de disolventes y de reactivos de acoplamiento y las consiguientes reacciones secundarias.

Frente a todas estas limitaciones, de momento han surgido una serie de repuestas, como la aplicación de técnicas de DNA recombinante y el empleo de enzimas, como complemento a los métodos químicos.

Estos científicos de la Unidad de Química y Bioquímica de Proteínas y del Centro de Investigación y Desarrollo del CSIC trabajan desde hace diez años en la aplicación de síntesis de péptidos.