

## UN GEN OBESO

Tradicionalmente se ha venido asociando obesidad con exceso de consumo de grasas, de modo que la FAO indica que existe una correspondencia directa entre la renta "per capita" de un país y las grasas que toman sus ciudadanos. Pero esta no es toda la historia. Entre otros factores, también cuentan los genes.

**GENES.** La sospechada existencia de componentes genéticos de la obesidad se ha investigado desde hace tiempo. Por ejemplo, sobre niños adoptados y hermanos gemelos univitelinos, intentando distinguir las influencias ambientales de las hereditarias. El resultado final es que los hijos biológicos de padres obesos tienden a ser obesos y que los gemelos idénticos, con independencia de que hayan crecido o no en el mismo entorno ambiental, se parecen mucho entre sí respecto a sus características corporales, incluyendo la naturaleza de sus reservas grasas y sus respuestas metabólicas a la sobrealimentación. La comunidad científica acepta hoy día que en el problema de la obesidad humana puede existir hasta un 60% de condicionamientos genéticos y los médicos saben que la obesidad probablemente es uno de los problemas de salud más recurrentes y peor tratables. Por otra parte, no podemos olvidar que esta condición favorece la aparición de otros factores importantes de riesgo: diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y ciertos tipos de cánceres.

Fue en el año 1994 cuando en la reputada revista científica NATURE el genetista molecular Jeffrey M. Friedman y otros colegas del Howard Hughes Medical Institute de la Rockefeller University, publicaron unas investigaciones experimentales que arrojaban una nueva e importante luz sobre los aspectos genéticos de la obesidad. El estudio abrió un sugerente mundo de aplicaciones futuras, por lo que, conocidos comentaristas científicos internacionales, predijeron que, como consecuencia de esta investigación y sus normales derivaciones, al Dr. Friedman debería galardonársele en alguna ocasión con el Premio Nobel de Medicina.

**RATONES OBESOS.** Comencemos con los antecedentes. Al igual que algunas personas tienden genéticamente a ser obesas, también ocurre lo mismo con los ratones. Hace varias décadas, en una colonia de ratones de laboratorio existentes en el Jackson Laboratory de Maine, EE.UU, espontáneamente comenzó a desarrollarse una variante obesa de los mismos. Los ratones adultos llegaban a pesar el triple que sus hermanos normales, la tendencia a la obesidad se transmitía genéticamente y como consecuencia de la misma desarrollaban complicaciones metabólicas muy semejantes a la diabetes tipo II (no dependiente de insulina) que aflige a los humanos en su madurez o vejez.

Una década después se obtuvieron indicios de que los ratones obesos podrían carecer de una hormona reguladora de la obesidad que, de existir (se desconocía todo respecto a la misma), se presentaría solo en los ratones normales, no en los obesos. Se piensa que en los ratones normales (y en los seres humanos) opera un mecanismo regulador metabólico de gran precisión, cuyas variaciones permisibles serían menores del 1%. De acuerdo con ello. Cuando los depósitos de grasas alcanzan su nivel adecuado, se produce en el tejido una sustancia u hormona controladora de la obesidad. El factor de saciedad derivado de las grasas, como hipotéticamente se bautizó a esa hipotética sustancia, sería como una señal de

alarma metabólica, ante la cual reaccionaría el hipotálamo, situado en el cerebro. El hipotálamo es una especie de central reguladora del organismo en donde se dirige y armoniza la producción de toda una serie de factores hormonales que, más o menos directamente, actúan sobre los tejidos periféricos como los depósitos grasos o el hígado, regulándolos. La consecuencia final sería impedir metabólicamente que se siguiesen sintetizando y depositando moléculas de grasas en el tejido adiposo. En los ratones (y humanos) genéticamente obesos, al faltar esa misteriosa hormona de la saciedad, fallaría el delicado mecanismo regulador, se sobrepasaría el límite de tolerancia del 1% y de ello se derivaría que se fuese produciendo una mayor ingesta calórica de la necesaria, con la correspondiente ganancia de peso.

**EL GEN OB.** ¿Qué es lo que realmente descubrió Friedman?. Algo muy importante: en ratones identificó, aisló y clonó el gen ob (obeso), es decir, el gen cuya mutación hace que se ocasione la obesidad severa hereditaria de esos animales. El gen se encuentra en un segmento de 650 kilobases del cromosoma 6 de los ratones y posee la información para codificar la síntesis de una proteína de 167 aminoácidos, que se ha comprobado se expresa (se sintetiza) precisamente en el tejido adiposo, pero no en otros tipos de tejidos. Por tanto, probablemente ya se tenía al alcance de las manos a la hipotética y misteriosa hormona de la saciedad. Además, todos los datos disponibles eran coincidentes con el modelo:

a. Si por dieta, o quirúrgicamente, se modifican los tamaños de los depósitos grasos de animales normales, posteriormente actúan los correspondientes mecanismos de control que hacen que se vuelva a alcanzar la situación usual estable.

b. Dañando quirúrgicamente, en un lugar adecuado, el hipotálamo de los ratones normales, se les provoca un fenómeno cuya apariencia externa coincide con el de la obesidad hereditaria.

c. Si un animal genéticamente obeso se une quirúrgicamente a otro normal para que éste le transfiera alguna de su sangre (y con ella la posible hormona de saciedad), la consecuencia es que, efectivamente, el ratón obeso va perdiendo paulatinamente peso.

d. Si la unión quirúrgica se hace entre dos animales sanos todo transcurre normalmente, pero si ahora a uno de ellos se le sobrealimenta y al otro no, éste último comienza a comer menos y perder peso, lo que se explicaría porque ha recibido el factor de saciedad procedente del animal sobrealimentado.

Sin duda, lo más interesante es que Friedman fue también capaz de comenzar a investigar un gen humano que se correspondía al del ratón. Los datos preliminares indicaron que existía y era idéntico en un 84% al del ratón, lo que hacía sospechar que, respecto a la obesidad humana, posee un papel semejante al descrito para el ratón. Evidentemente, con ello se abrían muchas posibilidades: identificar a la hasta ahora escurridiza hormona producto del gen ob, es decir, saber qué es realmente el factor de saciedad; investigar si existen (seguramente será así) otros genes con cometidos parecidos al del gen ob; estudiar los factores que controlan la expresión del gen ob; sintetizar análogos estructurales y funcionales del factor de saciedad, etcétera.

Por tanto, se producía una situación parecida a la de la insulina y la diabetes dependiente de la insulina. Antes de descubrirse y de disponer de esta hormona,

poco se podía hacer para remediar esa forma de diabetes en la que falla la producción de la insulina por parte de las células pancreáticas. Una vez disponible la insulina, millones de afectados se benefician de su suministro periódico necesario. En la obesidad hereditaria severa, en caso de que faltase la hormona de la saciedad por fallo en su gen ob, se produciría un fallo del control metabólico, una mayor ingesta alimenticia y un acúmulo de grasas en el tejido adiposo. En todo caso el trabajo pionero de Friedman abrió el camino al descubrimiento todo un conjunto de genes, hormonas y actuaciones reguladoras en el cerebro que están permitiendo alcanzar un alto grado de conocimiento sobre las causas últimas de la obesidad y de la regulación del apetito.