

## **OBESIDAD: SUS MOLÉCULAS**

**Entre los condicionantes moleculares más importantes de la obesidad, están las señales que viajan entre el sistema digestivo, los depósitos grasos corporales y los centros hipotalámicos cerebrales, que controlan el apetito, la saciedad y el metabolismo.**

Su conocimiento sería una base científica necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo posterior de fármacos que pudieran modular el proceso y ayudar a conseguir los deseos y la necesidad de perder peso que tienen el 30% de los varones y el 45% de las mujeres de muchos países desarrollados. En una revisión publicada por los doctores Yanovski, reputados especialistas en estos temas, en la revista NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, señalaban que, en muchos aspectos, la situación actual del tratamiento farmacológico de la obesidad era similar al la del tratamiento de la hipertensión hace varias décadas. Hay pocos medicamentos disponibles, su eficacia es limitada, y la predicción de sus resultados es incierta. Al igual que el conocimiento de las causas moleculares de la hipertensión llevó a espectaculares avances en su tratamiento, podría esperarse que sucediese lo mismo en el futuro respecto a la obesidad.

**GENES.** Una dieta y una actividad física adecuadas son un punto de partida esencial para controlar el peso, pero lo mismo que ocurre con la hipertensión o el nivel de colesterol, son numerosos y variados los genes que condicionan el peso corporal. Si dispusiésemos respecto a la obesidad de la misma amplitud de conocimientos que tenemos respecto a la hipertensión o el colesterol, sin duda también podríamos contar con un amplio arsenal terapéutico farmacológico, tal como ocurre en ese caso.

En otro artículo de este libro hemos descrito como, en el año 1970, en una colonia de ratones existentes en un laboratorio americano comenzó a desarrollarse una variante obesa de los mismos. A finales de 1994 el Dr. Friedman había conseguido identificar, aislar y clonar el gen ob (obeso), es decir, el gen cuya mutación hace que se ocasione la obesidad severa hereditaria de esos animales. El gen codifica la síntesis de una hormona de la saciedad, la leptina, controladora de la obesidad, que actuaría como una señal de alarma sobre la región cerebral del hipotálamo (una especie de central reguladora del organismo) que 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 metabólicamente. La consecuencia final de la síntesis de la leptina sería la de impedir metabólicamente que se sigan sintetizando y depositando moléculas de grasas en el tejido adiposo. En principio, en los ratones (o humanos) genéticamente obesos, al faltar esa hormona de la saciedad, fallaría el delicado mecanismo regulador y se produciría una excesiva ingesta de alimentos.

**HORMONAS.** En los últimos años se ha ido descubriendo otras diversas hormonas y factores que controlan lo que comemos y nuestro peso, aparte de la ya citada. Por ello, hoy podemos hablar de la existencia de sustancias hormonales, con carácter anorexigénico, es decir, favorecedores de la pérdida del apetito y de la pérdida de peso, tales como la leptina, CRH, CART, urocortina, péptido 1 tipo glucagón, oxitocina, neurotensina y MCH o melanocortinas (tales como la hormona estimulante de melanocitos, alfa-MSH). Por el contrario, otras hormonas o péptidos orexigénicos

estimulan el apetito y el incremento de peso: ghrelina, AGRP, neuropéptido Y (NPY), orexinas A y B, hipocretina 1 y 2 o galanina. También son reguladoras otras sustancias como la proteínas desacopladas (UCP), laPYY3-36, bombesina (BN), insulina, orexina o atractina. Vamos a comentar algunos detalles descolantes respecto algunos de estos factores.

La expectación despertada por el descubrimiento de la leptina fue muy grande ya que sintetizada en el tejido graso, actuaba como una señal de que ya había suficiente depósito adiposo y llegaba al cerebro para que éste emitiese la señal de restringir la ingesta. Efectivamente, el sistema funciona en ratones pero pronto se comprobó que en humanos la situación no era extrapolable ya que sólo realizaba bien la función en personas delgadas pero no en obesas. Investigadores ingleses descubrieron que la causa era la necesidad de un sistema molecular que ayudase a la leptina a atravesar la barrera hematoencefálica para llegar al cerebro. En los obesos este sistema de transporte es poco eficaz y la leptina no llega a ejercer su acción en el hipotálamo, función que sería la de impedir la liberación de neuropéptido Y, estimulante del apetito.

De la ghrelina, un agente incrementador del apetito descubierto más recientemente, producida en el estómago e intestino delgado, pero que actúa en el cerebro, también nos hemos ocupado en “La hormona del apetito”. No insistimos en ella y dedicaremos unos comentarios relacionados a MSH y MCH.

**MELANO.** Las melanocortinas son un grupo de hormonas producidas en nuestra hipófisis cerebral, la hipófisis. Entre ellas se encuentran las MSH u hormonas estimulantes de melanocitos (MSH). La alfa-MSH, en las células melanocíticas de la piel, favorece la formación del pigmento marrón de melanina que caracteriza el color de la piel, pero la hormona también posee otras funciones en el cerebro, como la de reprimir el apetito. Por ello, se consideró lógico el descubrimiento de que un efecto de la leptina fuese el del estímulo de la producción de alfa-MSH.

Se han identificado diversos tipos de moléculas receptoras de las melanocortinas (MCR). Una mutación en uno de esos receptores, el MCR-4 cerebral, es causa de algunas obesidades severas humanas. Y un mutante de ratón, el ratón *agouti*, posee un color amarillento porque produce una gran cantidad de la proteína *agouti* que bloquea al receptor de la piel MCR-1 de MSH, con lo que se impide la pigmentación cutánea. Pero, simultáneamente, estos ratones son muy gruesos, porque la proteína *agouti* también bloquea en el cerebro a los receptores MCR-1, MCR-3 y MCR-4 de MSH.

Muy curioso fue el descubrimiento del dermatólogo Norman Levine, de la Universidad de Arizona, quien buscando un estimulador del bronceado para proteger la piel utilizó una sustancia, melanotan II, o uno de sus metabolitos, el PT141, con la intención de que estimulase al receptor MCR-1. Entre los efectos previsibles estaría el de un mayor bronceado y, posiblemente, el de una pérdida de peso. ¿Qué sucedió?. Lo que se produjo fue el descubrimiento de una sustancia, ya en estudio comercial, que por sus efectos, posiblemente, pueda mejorar los efectos del popular medicamento Viagra.