

Obesidad y genes

Ángel Gil

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada, Granada

La prevalencia de obesidad aumenta rápidamente en la mayor parte de los países, alcanzando proporciones epidémicas, especialmente en aquellos que han cambiado sus hábitos hacia una forma de vida occidental (Friedman, 2000). La contribución ambiental al desarrollo de la obesidad es evidente. Sin embargo, el fuerte componente genético de la obesidad se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios (Arner, 2000; Wolf, 1997). Un meta-análisis que sintetiza los resultados de varios de ellos sugiere que aproximadamente el 50-70% de variación en el índice de masa corporal (IMC) es atribuible a diferencias genéticas (Allison et al, 1996).

En este artículo se revisan los aspectos fundamentales en la relación entre genes y obesidad, con particular énfasis en la noción de que determinados genes que regulan la proliferación y diferenciación del tejido adiposo pueden estar involucrados en el aumento de adiposidad. Revisiones recientes sobre la interacción de genes y obesidad se pueden encontrar en las referencias de Bouchard (1997), de Pérusse y Bouchard (2000), y de Barsh et al (2000).

Utilizando desarrollos recientes en la tecnología del DNA se han podido identificar una serie de obesidades de tipo monogénico en roedores. Asimismo, se han descrito varias formas raras de obesidad monogénica en los humanos, encontrándose mutaciones para los genes que codifican para la leptina, el receptor de la leptina, la pro-opiomelanocortina, la pro-hormona convertasa-1 y el receptor de la melanocortina-4. todas estas formas de obesidad van asociadas con obesidad mórbida juvenil. Los mecanismos responsables del exceso de acumulación de grasa en estas formas de obesidad son desconocidos, aunque se sabe que comparten algunos hechos fisiopatológi-

cos semejantes a las formas genéticas de obesidad en ratones (Arner, 2000; Barsh et al, 2000). Para algunos de estos genes se ha determinado que en grandes poblaciones no van asociados con la presencia de obesidad (Pérusse et al, 2001). Se desconocen cuáles son los genes importantes en las formas comunes de obesidad. En la publicación correspondiente a la séptima revisión del mapa de la obesidad humana que incluye los datos recogidos hasta octubre del 2000, se han publicado 47 casos de obesidad monogénica, 24 casos de alteraciones mendelianas y 115 loci diferentes susceptibles de estar implicados en la obesidad de carácter poligénico; el mapa de la obesidad indica que, excepto en el cromosoma Y, en todos los cromosomas hay genes candidatos potenciales (Perusse et al, 2001). Los loci de estos genes están parcialmente identificados pero se desconocen las mutaciones y los polimorfismos causantes de obesidad. Los genes implicados en la regulación transcripcional de los adipocitos y en las vías metabólicas de lipogénesis y lipólisis, así como los genes que codifican proteínas implicadas en la síntesis de numerosas hormonas y en la transducción de señales hormonales, relacionadas con estas vías, son genes candidatos implicados en la obesidad. Es de interés hacer notar que algunos genes candidatos implicados en la etiología de la obesidad, presentes en los cromosomas 2, 10, 11 y 20, están cercanos a los genes de la leptina y pro-opiomelanocortina, la proteína agouti, el factor de transcripción CEBP (proteína de unión a la secuencia CAAT) - un gen relacionado con la diferenciación del tejido adiposo- y la adenosina deaminasa (Commuzie y Allison, 1998).

Es evidente que de los análisis de segregación y del escaneo amplio del genoma humano se obtienen diferentes respuestas que hacen pensar que en la

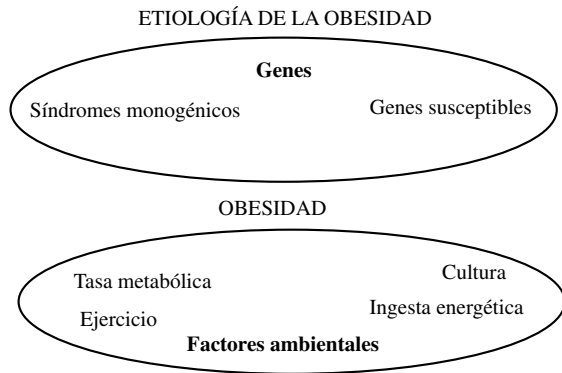


Figura 1. Etiología de la obesidad.

obesidad intervienen varios genes que, en combinación con el medio ambiente, dan lugar a la aparición de obesidad. Es decir, esta patología en la mayoría de los casos es una enfermedad poligénica en la que varios polimorfismos genéticos, a través de la interacción con el medio, dan lugar a un depósito excesivo de grasa corporal. Por tanto, es muy probable que no exista un solo tipo de obesidad sino varios geno-

tipos con fenotipos similares (figura 1). Entre los genes implicados en la etiología de la obesidad se encuentran genes metabólicos, genes que codifican para péptidos que controlan las señales de hambre y saciedad, genes reguladores del gasto energético y genes reguladores del crecimiento y diferenciación de los adipocitos (figura 2).

El tejido adiposo es un órgano de naturaleza no homogénea, derivado del tejido conectivo, especializado en la síntesis y almacenamiento de triacilglicéridos (lipogénesis) y en la liberación de ácidos grasos hasta la circulación sistémica (lipólisis). Mientras que el tejido adiposo marrón, muy escaso en los humanos, está especializado en la producción de energía, el tejido adiposo blanco está especializado en la captación de ácidos grasos a partir de los quilomicrones y VLDL plasmáticos, en la glicerolgénesis y lipogénesis a partir de glucosa, en situación postprandial inmediata, y en la lipólisis en situación de ayuno (figura 3).

Tanto los genes que expresan receptores alfa-adrenérgicos, como los beta-adrenérgicos, además de las enzimas relacionadas con las vías de la lipogénesis y lipólisis, son genes candidatos envueltos en la etiología de la obesidad (Coleman et al, 2000). En 1995 se descubrió en tres poblaciones independientes que la mutación Trp 64Arg del receptor β 3-adrenérgico iba

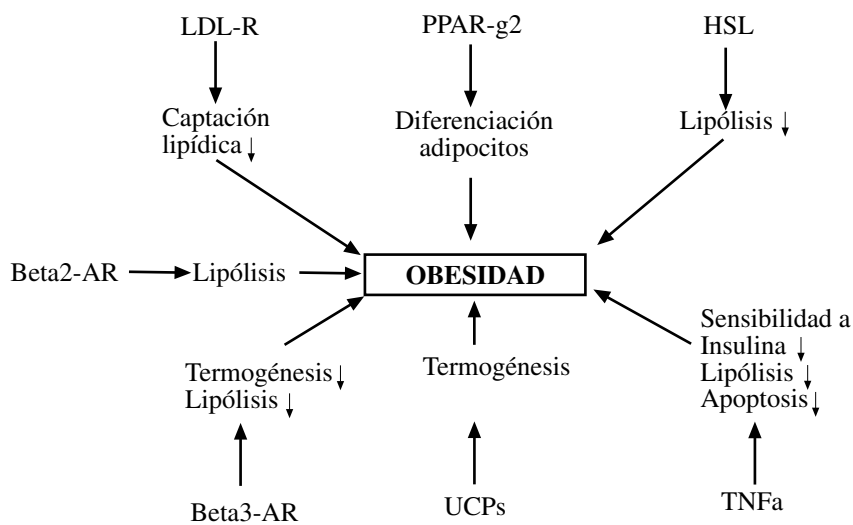


Figura 2. Causas potenciales de obesidad por alteraciones de genes que se expresan en el tejido adiposo. HSL: lipasa hormono-sensible; PPARg: receptores activados por proliferadores de peroxisomas de tipo gamma; UCPs : proteínas desacoplantes de la fosforilación oxidativa; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

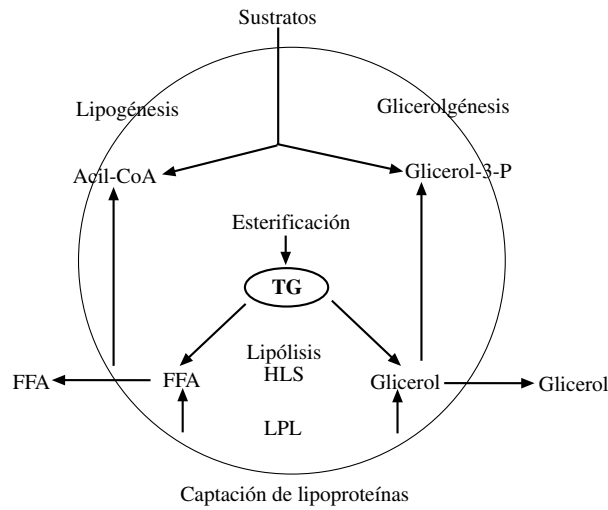


Figura 3. Vías metabólicas de tejido adiposo blanco. FFA: ácidos grasos libres; HSL lipasa hormono-sensible; LPL: lipoprotein lipasa.

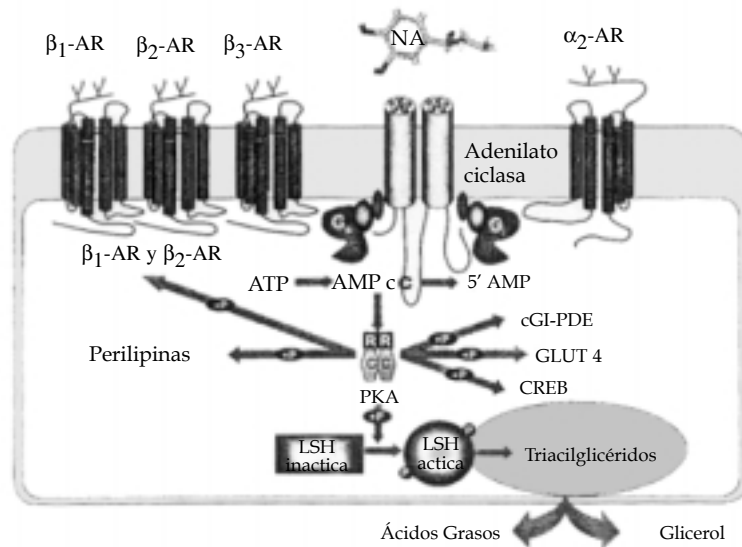


Figura 4. Cascada de señales derivada de la acción de las catecolaminas (NA) sobre el receptor beta-3-adrenérgico (AR). HSL lipasa hormono-sensible; PKC: fosfokinasa C; CREB: proteína ligada a secuencias de DNA tipo CAAT.

asociado con la presencia de sobrepeso y obesidad, así como ciertos hechos del denominado síndrome plurimetabólico. Este polimorfismo ha suscitado enorme interés, ya que el receptor regula, a través de las señales de transducción de membrana, la expresión de las proteínas de desacoplamiento de la fosforilación oxidativa (UCP) en el tejido adiposo. Este efecto es mediado por la expresión inicial y activa-

ción de unos factores de transcripción denominados PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas), una familia de receptores nucleares que interaccionan con ácidos grasos poliinsaturados y eicosanoides, como ligandos naturales, y con otros receptores del ácido retinoico (RAR y RXR) y de la hormona tiroidea. Por otra parte, la activación del receptor beta-3-adrenérgico, vía adeniliclasa, conduce a

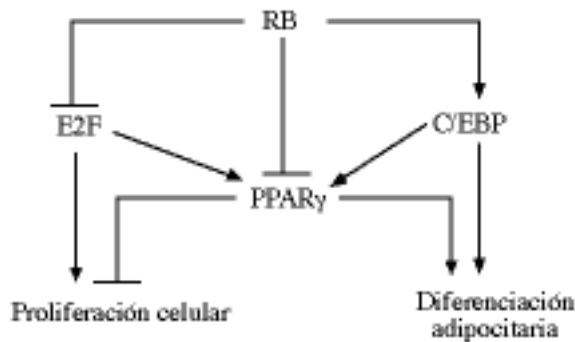


Figura 5. Participación de la proteína del retinoblastoma (Rb) en la regulación de factores de transcripción necesarios para la diferenciación de los adipocitos.

la formación de AMP cíclico, que a su vez activa la fosfoquinasa C y ésta desencadena la activación de varios factores de transcripción, como los CEBP y de

la propia lipasa hormono-sensible, lo que conduce a la lipólisis. Una mutación en el receptor puede conducir al aumento de adiposidad por inhibición de la lipólisis, además de alterar el patrón de proliferación y diferenciación de los propios adipocitos (figura 4).

La UCP-1 se expresa en menor proporción en individuos humanos obesos que en sujetos obesos y este hecho podría estar mediado por alteraciones en el gen del receptor β_3 -adrenérgico. La UCP-2 se expresa en varios tejidos, incluido el tejido adiposo, mientras que la UCP-3 se expresa únicamente en tejido muscular. También la expresión de mRNA de UCP-2 y UCP-3 está influida por el estado de obesidad en el hombre (Arner, 2000; Freake, 1998). Un polimorfismo (A por G) en la posición -3826 en la región 5' que flanquea al gen de la UCP-1 influya en la pérdida de peso y la ganancia en sujetos obesos de Francia y Quebec (Oppert et al, 1999). Por otra parte, los ratones transgénicos que sobreexpresan la proteína humana UCP-3 son hiperfágicos y delgados (Clapham et al, 2000).

El aumento anormal en el número de adipocitos se traduce por obesidad. Asimismo, el aumento en el tamaño de los adipocitos es el resultado de un aumento en el almacenamiento de lípidos. El aumen-



Figura 6. Cascada de factores de transcripción en la fase final de diferenciación de los adipocitos.

to en número es consecuencia de la diferenciación de células fibroblásticas precursoras de los adipocitos. En ella interviene un *cocktail* hormonal, en el que la insulina tiene un papel fundamental, ejerciendo su función a través de los sustratos del receptor de la insulina IRS-1 e IRS-2, que desencadenan una cascada de señales mediada por la fosfatidil-inositol-3-kinasa. Los corticoides son también esenciales en la diferenciación de los adipocitos. Por otra parte, la acumulación de AMP cíclico, por inhibición de la fosfodiesterasa de este compuesto, conduce a la activación de los factores de transcripción CREB (proteína ligada a AMP cíclico) que regula la expresión de genes como la FABP (proteína ligadora de ácidos grasos) y la FAS (acil-CoA sintasa), junto a otros genes responsables del fenotipo adipocitario (Morrison, 2000).

La proteína del retinoblastoma (Rb), un conocido antioncogén, desempeña una función fundamental en la regulación de los factores de transcripción necesarios para la diferenciación de los adipocitos (figura 5). El efecto modulador de la Rb en el proceso de la diferenciación adipocitaria es el resultado, por un lado, de una acción positiva, activando la transcripción de C/EBP, y bloqueando el ciclo celular a través de la represión de E2F y, por otro lado, de una acción negativa, bloqueando la transcripción mediada por PPAR γ (Rangwala y Lazar, 2000).

La fase terminal de la diferenciación de los adipocitos es la más estudiada y comprendida, aunque se desconoce hasta qué punto alteraciones en los genes que la regulan pueden ser causa de obesidad poligénica. En esta fase, la acción concertada de varios factores de transcripción conduce a la activación del factor PPAR γ , considerado como el más importante en dicho proceso (figura 6).

La identificación de factores de transcripción implicados en la diferenciación de los adipocitos, así como el descubrimiento de los factores reguladores de su expresión, debe traer como consecuencia la identificación de nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad.

Los adipocitos, no sólo desempeñan un papel crucial en la regulación de la síntesis y degradación de los triglicéridos, sino que sintetizan una serie de hormonas y factores diversos que van desde la leptina, hormona reguladora de la ingesta dietética, a la adiponectina, una hormona que aumenta la sensibilidad a la insulina, pasando por factores implicados en la

hemodinámica vascular y citoquinas como el TNF- α y la IL-1. Alteraciones en la expresión de los genes que codifican para estos péptidos pueden estar, asimismo, implicados en la génesis de algunos tipos de obesidad.

Actualmente se considera que los niveles de ácidos grasos libres circulantes, elevados en situaciones de síndrome plurimetabólico, pueden afectar a la expresión de genes implicados en su incorporación y utilización metabólica tisular, efectos mediados usualmente por la expresión de PPAR. Entre ellos destacan el GLUT-4, la LPL, la proteína activadora de formación de acil-CoA (ASP), el receptor α 3 adrenérgico, la HSL, la leptina, el TNF-alfa, la IL-6 y las UCPs.. No obstante, se desconoce hasta qué punto está alterada la expresión de todos estos genes en la obesidad infantil y su relación con parámetros hormonales y metabólicos, especialmente con los ácidos grasos plasmáticos y con los perfiles de ácidos grasos poliinsaturados, tanto de la serie (n-3) como (n-6), de las fracciones lipídicas plasmáticas. Asimismo, se desconoce si la existencia de determinados polimorfismos en dichos genes va asociada con una mayor frecuencia de obesidad infantil. Todos estos interrogantes deben ser abordados en el futuro para un mejor conocimiento de la etiología de la obesidad infantil y de su potencial tratamiento utilizando nuevas dianas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Kayakawa K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes* 1996; 20: 501-506
- Arner P. Obesity- a genetic disease of adipose tissue? *Br J Nutr* 2000; 83: 9S-16S.
- Barsh GS, Farooqi S, O'Rahilly S: Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404:644-651.
- Bouchard C. Genetics of human obesity: recent results from linkage studies. *J Nutr* 1997; 127: 188S-189S.
- Coleman RA, Lewin TM, Muoio DM. Physiological and nutritional regulation of enzymes of triacylglycerol synthesis. *Annu Rev Nutr* 2000; 20:77-103.
- Commuzzie AG, Allison D. The search for human obesity genes. *Science* 1998; 280:1374-1377.
- Clapham JC, Arch JRS, Chapman H et al. (up to 27). Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature* 2000; 406: 415-418.

- Freake HC. Uncoupling proteins: beyond brown adipose tissue. *Nutr Rev* 1998; 56:185-189.
- Friedman JM: Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404:632-634.
- Morrison RF, Farmer SR: Hormonal signaling and transcriptional control of adipocyte differentiation. *J Nutr* 2000; 130:3116S-3121S.
- Oppert JM, Vohlm C, Chagnon M, Dionne F, Cassard-Doucier AM, Ricquier D, Perusse L, Bouchard C. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes* 1999; 8: 526-531.
- Pérusse L, Bouchard C. Gene-diet interactions in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1285S-1290S.
- Pérusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, Snyder E, Sands J, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2000 update. *Obes Res* 2001; 9: 135-169.
- Rangwala SM, Lazar MA: Transcriptional control of adipogenesis. *Ann Rev Nutr* 2000; 20:535-559.
- Wolf GL. Obesity as a pleiotropic effect of gene action. *J Nutr* 1997; 127:1897S- 1910 S.