

VIDA Y ARTES >

Sí, el gen de la gordura existe

Científicos de Chicago y Sevilla resuelven el enigma hereditario de la obesidad

JAVIER SAMPEDRO | 12 MAR 2014 - 21:23 CET

146

Archivado en: Vida y Artes Obesidad Enfermedades endocrinas Genética Biología Ciencias naturales Enfermedades Sociedad Ciencia Medicina Salud



Recreación de una mujer y un hombre comiendo. / TIM TADDER (CORBIS)

Todo el mundo sabe que el truco para mantenerse delgado es comer poco, pero pocos conocen que esa es solo la mitad de la historia. La otra mitad nos viene puesta de nacimiento: son los factores genéticos de la gordura, que permiten a los privilegiados comer como cepporros sin engordar y condenan al resto a elegir entre el hambre y el sobrepeso. En un brillante trabajo detectivesco, científicos de Chicago y Sevilla han identificado ahora al principal gen del engorde humano. Se llama *iroquois*, y se conoce desde hace décadas, pero nadie había imaginado que se dedicara a hacer manteca y contribuyera a la epidemia mundial de

obesidad y diabetes.

¿Será esta por fin la verdadera píldora antigrasa? "Faitan dos cosas", responde el líder del equipo sevillano, José Luis Gómez Skarmeta. "Primero tenemos que diseccionar el elemento de ADN regulador que hemos identificado; y después ver cuál es la red de genes regulados por él, porque entre ellos estarán las dianas interesantes para probar baterías de nuevos fármacos". La colaboración entre el grupo de Skarmeta, del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo en Sevilla, y el de Marcelo Nóbrega, del departamento de genética humana de la Universidad de Chicago, se presenta este jueves en la revista *Nature*.

En los últimos 10 años se han hecho decenas de los llamados estudios de asociación de amplitud genómica (GWAS por *genome-wide association studies*) para conocer las componentes genéticas de la obesidad, o de la propensión a adquirirla. Se toman grandes muestras de una población humana u otra, se secuencian su genoma (actcgtoga... y así hasta 3.000 millones de letras) y se buscan correlaciones entre la obesidad y las variantes en el texto genético.

Estos estudios han identificado 75 posiciones en el genoma humano cuyas variaciones tienden a ocurrir en las personas gordas. En casi todos los trabajos la asociación más fuerte aparecía insistentemente dentro de un gen llamado FTO (*fat mass and obesity associated*, gen asociado a la masa de grasa y la obesidad), cuyo nombre deja poco margen de duda sobre su implicación. Las bases de datos de la literatura científica recogen más de 2.000 artículos sobre este gen publicados en los últimos años.

El resultado afecta también a la diabetes y a otras enfermedades

Pero la pista, sabemos ahora, era no solo engañosa, sino sofisticadamente engañosa. Es cierto que el gen FTO está implicado en el metabolismo de la grasa, como se ha comprobado en modelos animales y experimentos bioquímicos; y es cierto también que sus variaciones son el principal factor de predisposición hereditaria a la obesidad, la diabetes de tipo 2 (la asociada al sobrepeso) y todas sus secuelas cardiovasculares, neurodegenerativas y cancerosas.

Pero el gen FTO es inocente: el culpable es otro gen llamado *iroquois 3*, o IRX3, situado muy lejos, a medio millón de 'letras' (o bases, las unidades del ADN) de distancia. El gen FTO no interviene como tal: se limita a aportar un elemento regulador (segmento de ADN que regula a otros genes) que actúa a grandes distancias sobre el otro gen, *iroquois 3*. Esta es la contribución esencial de Nóbrega, Skarmeta y sus colegas de Chicago y Sevilla.

“Entre el 35% y el 40% de la obesidad es genética”, dice Albert Lacube

El resultado no solo afecta al campo de la obesidad y la diabetes, sino a la mayoría de los estudios de propensión genética a cualquier enfermedad que se han hecho en los últimos 10 años, los mencionados GWAS, o estudios de asociación de amplitud genómica entre las variantes del ADN y las enfermedades humanas.

La mayoría de estas variantes (o mutaciones) no dan de lleno a ningún gen, sino que aparecen salpicadas por los vastos desiertos de ADN, la *materia oscura* que ocupa la mayoría del genoma pero no contiene ningún gen. El nuevo estudio revela que esas mutaciones pueden estar regulando la actividad en genes muy lejanos, y ofrece la estrategia bioquímica para encontrar cuáles son. "De forma generalizada, se están mirando los genes erróneos", dice Skarmeta.

El gen *iroquois 3*, o IRX3, no es una buena diana farmacológica, porque interviene en muchos procesos esenciales del desarrollo, y desactivarlo con fármacos no parece una buena idea. Los investigadores tienen evidencias de que su función esencial en la obesidad tiene lugar en el hipotálamo, el órgano que conecta el cerebro con los sistemas de regulación hormonal que armonizan el funcionamiento del resto del cuerpo. Y esperan que las redes genéticas que interactúan con IRX3 podrán conducirles hacia las dianas farmacológicas realmente útiles.

¿Por qué estudiar la genética de la obesidad? ¿No tenemos ya claro que todo se basa en un balance de la energía ingerida y gastada? "Entre el 35% y el 40% de la obesidad es genética", dice Albert Lacube, jefe del servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova, en Lleida. "Por supuesto, es una enfermedad multigénica, debida a pequeñas contribuciones de muchos genes, y esto ha limitado hasta ahora su utilidad en la práctica clínica".

El nombre del gen se debe a los indios iroqueses, por su cresta característica

Los avances que espera este experto en el futuro inmediato se refieren a la creciente personalización de las estrategias terapéuticas o preventivas. "El genoma dará mucha información útil sobre la mejor intervención para cada paciente; ya ahora hay marcadores genéticos que predicen la probabilidad de que un niño desarrolle obesidad, o diabetes de tipo 2".

Más a medio plazo, la obesidad, la enfermedad metabólica y la diabetes conforman uno de los objetivos prioritarios de la *Big Pharma*, la gran industria farmacéutica. Los cerebros de este sector han apostado en firme por las píldoras anti-grasa, y no solo porque esperan venderlas como churros a los particulares, sino también, o sobre todo, porque predicen que los Gobiernos encontrarán rentable financiárselas a sus ciudadanos. Una píldora que reduzca la obesidad o sus fatales consecuencias siempre será más barata que tratar un infarto o extirpar un tumor.

No va a resultar fácil. El caso del gen *iroquois 3*, o IRX3, revela lo intrincada y sutil que puede llegar a ser la vía genética hacia un fármaco. Los investigadores ya creían contar con una diana sólida, el gen FTO, que fabrica (codifica, o significa) una enzima importante para el metabolismo de la grasa, y que está activo en los adipocitos, las células que constituyen nuestro tejido graso.

La mutación del *iroquois* en la mosca del vinagre la dejó medio calva

Pero hacia donde apuntaban realmente esas evidencias era a otro gen lejano, IRX3, que cumple funciones esenciales en virtualmente cualquier víscera del cuerpo. Y es su acción en el hipotálamo cerebral lo que resulta relevante para la acumulación de la grasa humana.

En este sentido, la gordura está en el cerebro.

Los genes *iroquois* (iroqueses) son viejos conocidos de los genetistas y los biólogos del desarrollo. Son miembros de una aristocracia del ADN, los genes selectores, que fueron descubiertos en la mosca favorita de los genetistas, *Drosophila melanogaster*. Son genes que definen sectores geométricos del cuerpo, tanto en la mosca como en cualquier otro animal, incluido el ser humano. Un ejemplo son los genes Hox, que aparecen en fila en el cromosoma y controlan, en ese mismo orden, la colocación de las diferentes partes del cuerpo en su secuencia correcta: primero los segmentos de la cabeza, luego los cervicales, dorsales, lumbares y demás.

Los *iroquois* forman parte de un sistema de subdivisión perpendicular al eje de los Hox: el que divide el cuerpo en bandas longitudinales dorsales, laterales y ventrales. Las primeras mutaciones descubiertas ahí dejaban calva a la mosca salvo por una banda de pelos dorsal en cabeza y tórax, como el peinado característico de los indios iroqueses (*iroquois* en francés), pobladores del sur de Canadá y el norte de Estados Unidos.

Curiosamente, los genes *iroquois*, los genes Hox y otros genes selectores tienen un origen común. Los científicos lo saben porque todos ellos comparten una secuencia de ADN muy característica, llamada homeobox. Los genes significan proteínas, y la homeobox significa un segmento de proteína que se une con avidez a otros genes, activándolos o silenciándolos. De ahí que los científicos creen que IRX3, el tercer iroqués, ejerza su influencia sobre la obesidad mediante la regulación de cientos de otros genes. Y ya están a su captura.

**La Big Pharma
ha apostado fuerte
por las píldoras
antigrasa**