

## Avances de genética molecular en el estudio de la obesidad

Fabio Salamanca-Gómez\*

La obesidad constituye un grave problema de salud pública por su frecuencia y por los riesgos que conlleva para otras patologías. En el país, la frecuencia de la obesidad varía de cerca de 15 por ciento en las zonas rurales, hasta 30 por ciento en las áreas urbanas. Por otra parte, la obesidad se asocia con un riesgo incrementado para diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, litiasis vesicular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, distintas neoplasias, especialmente cáncer de mama y trastornos psicológicos.

La obesidad tiene un componente poligénico y multifactorial, en el cual el fenotipo anormal resulta de la acción aditiva de numerosos genes que interactúan con factores ambientales especialmente de índole nutricional.

La genética ha permitido recientemente el reconocimiento de genes que juegan un importante papel en la obesidad. Se ha aislado y clonado el gen de la obesidad, **ob**, que explica el sobrepeso en los ratones obesos y cuyo producto proteico ha recibido el nombre de leptina.<sup>1</sup> Este gen es activo en los adipocitos y la hormona leptina viaja por vía sanguínea hacia el hipotálamo<sup>2</sup> donde ejerce su acción como controladora del apetito: si aumenta el tejido adiposo, se incrementa la producción de leptina y entonces, por la acción hipotalámica, se reduce la ingesta de alimento.

El gen **ob** encontrado en los ratones tiene su contraparte prácticamente idéntica en los humanos y es probable que algunos pacientes con obesidad tengan mutaciones en este gen. Otro gen de obesidad es el gen **db** que produce obesidad y diabetes en el ratón de manera similar a la obesidad mórbida en el humano. Recientemente se ha demostrado que este gen codifica para la proteína receptora de la leptina<sup>3</sup> y que los ratones homocigotos para el gen **db** tienen un procesamiento anormal en la síntesis del receptor de la leptina, lo que haría a las células hipotalámicas insensibles a la acción de la leptina.<sup>4</sup> En el humano, el gen que codifica para este receptor ha sido localizado en el brazo corto del cromosoma 1(1p31) y es probable que algunos casos de obesidad correspondan a insensibilidad para la acción de la leptina.

Otro gen de importancia en la obesidad es el gen **fat** que produce sobrepeso en los ratones, acompañado en forma característica por hiperproinsulinemia. Naggert y colaboradores<sup>5</sup> supusieron que un gen que pudiera estar involucrado en este problema era el gen que codifica para la carboxipeptidasa E (Cpe), y que participa en el procesamiento de las prohormonas incluyendo la proinsulina, y en un interesante trabajo han demostrado que los ratones homocigotos para el gen **fat** tienen una mutación en el Gen Cpe que implica la sustitución de una serina por una prolina en la posición 202 de

\*Académico numerario. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social  
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Coordinación de Investigación Médica y Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Apartado Postal 12-951, México D.F. 03020.

la exopeptidasa, lo que reduce notablemente la actividad de la enzima.

Más recientemente Kleyn y colaboradores<sup>6</sup> han identificado y caracterizado un gen de una nueva familia, el gen **tubby** (gordito) que también produce en el ratón aumento de peso corporal de los tres a seis meses de edad. Los ratones desarrollan cierta resistencia a la insulina con la ganancia de peso, pero no hacen un cuadro franco de diabetes. El gen normal se expresa en las neuronas de las regiones paraventricular, ventromedial y el núcleo arqueado del hipotálamo, regiones comprometidas en la regulación del peso corporal.

Los niveles séricos de leptina en humanos se correlacionan fuertemente con el índice de masa corporal,<sup>7</sup> lo que pudiera sugerir insensibilidad a la acción de la leptina endógena, pero su efecto terapéutico ha sido demostrado en los ratones con obesidad. Estos avances no sólo permiten un mejor entendimiento de la obesidad, sino ofrecen también alentadoras perspectivas para el tratamiento de una condición tan frecuente en nuestra población.

## Referencias

1. Pelleymonnter MA, **Cullen MJ**, Baker **MB**, Hecht R, **Winter D** et al. Effects of the obese gen product on body weight regulation in *ob/ob* mice. *Science* 1995;269:540-543.
2. Campfield LA, Smith FJ, Guisez T, **Devos R**, Burn P. Recombinant mouse **OB** protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995;269:546-549.
3. Chen H, Charlat O, **Tartaglia LA**, Woolf EA, Weng N et al. Evidence that the diabetes gen encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gen in *db/db* mice. *Cell* 1996;84:491-495.
4. **Lee GH**, **Pronca R**, **Montez JM**, **Carroll KM**, **Darvishzadeh JG** et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632-635.
5. Naggert JK, Fricker LD, Varlamov O, Nishina PM, **Reouille Y** et al. Hyperproinsulinemia in obese *fat/fat* mice associated with carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity. *Nature Genet* 1995;10:135-141.
6. Kleyn PW, Fan W, Kovats SG, Lee JJ, Pulido JC, Wu Y et al. Identification and characterization of the mouse obesity gen *tubby*: A member of a novel gen family. *Cell* 1996;85:381-290.
7. Considine RV, **Sinha MK**, Heiman ML, Kriancinns A, Stephens TW et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.