

12 DE JULIO DE 02

## Investigación identifica una enzima involucrada en el almacenamiento de grasas

Investigadores que buscaban el mecanismo por el cual la leptina tiene la capacidad de incrementar el metabolismo y la pérdida de grasas, han identificado un interruptor metabólico que parece indicarle al cuerpo cuándo almacenar o quemar grasas.

En un artículo publicado en el número del 12 de julio de 2002, de la revista *Science*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Jeffrey M. Friedman](#), y sus colegas, publicaron que la hormona leptina reprime una enzima hepática llamada estearoil CoA desaturasa-1 (SCD-1, por sus siglas en inglés). SCD-1 cataliza la producción de grasas monoinsaturadas a partir de los ácidos grasos del hígado y de otros tejidos. Ratones genéticamente obesos (*ob/ob*) tienen exceso de peso y presentan niveles bajos de metabolismo graso. En ausencia de leptina, el nivel de SCD-1 se eleva y se almacena más grasa en el hígado.

La leptina es producida por el tejido graso y se segrega a la circulación sanguínea, adonde viaja al cerebro y a otros tejidos, causando pérdida de grasa y disminución del apetito. El equipo de investigación de Friedman clonó el gen *ob* en 1994 y descubrió la leptina en 1995. Desde entonces, una gran parte de la investigación de Friedman se ha centrado en entender cómo la leptina ejerce sus efectos sobre el peso corporal, la ingesta de comida y el metabolismo.

---

"Nos concentramos en los efectos de la leptina sobre los genes del hígado porque la evidencia disponible sugiere que el hígado es uno de los tejidos afectados por las señales cerebrales que son activadas por la leptina."

- Jeffrey M. Friedman

---

En sus últimos estudios, Friedman, Paul Cohen y colegas en la Universidad Rockefeller y en la Universidad de Wisconsin, en Madison, emplearon microarreglos de ADN para buscar genes expresados en el hígado que están específicamente bajo control de la leptina.

Nos concentramos en los efectos de la leptina sobre los genes del hígado porque la evidencia disponible sugiere que el hígado es uno de los tejidos afectados por las señales cerebrales que son activadas por la leptina, dijo Friedman. Queríamos aprender más sobre cuáles son esas señales y qué mecanismos activan en el hígado.

Los científicos utilizaron microarreglos de ADN para comparar el nivel de expresión de los genes hepáticos en dos grupos de ratones *ob/ob* que carecen el gen de la leptina. A un grupo de ratones *ob/ob* se le dio leptina y al otro grupo pair-fed sólo se le dio tanto alimento como los ratones tratados con leptina comieron voluntariamente. De este modo, los científicos sabían que cualesquier genes que se encontraran activados sólo en el grupo de ratones tratados con leptina, serían genes bajo la influencia de la leptina y no simplemente los genes activados por los conocidos efectos de la leptina sobre la alimentación.

Para determinar los principales genes activados por la leptina, a partir de la masa de datos generados por el estudio del microarreglo, los investigadores utilizaron un algoritmo computacional desarrollado por el coautor Nicholas D. Succi. El algoritmo clasificó a los genes activados basándose en tres criterios principales: el grado de activación del gen en los hígados de los ratones *ob/ob*; el grado de respuesta de los genes al tratamiento con leptina y la diferencia en la actividad del gen en los dos grupos de ratones. Estas clasificaciones llevaron a la identificación de varias docenas de genes importantes, de los cuales SCD-1 era el más prominente.

El ver a SCD-1 primero en la lista no nos sugería necesariamente una hipótesis particularmente convincente por adelantado, dijo Friedman. Por otra parte, el gen desempeña una función en el metabolismo de grasas, que era la vía que queríamos explorar. Y ya había una cepa de ratón en la cual el gen para SCD-1 está anulado, lo que nos permitía explorar sus efectos.

El coautor James M. Ntambi y sus colegas en la Universidad de Wisconsin, en Madison, determinaron que el tratamiento de ratones *ob/ob* con leptina suprimía los niveles de SCD-1 en los hígados de los animales. Además, cuando los investigadores generaron ratones *ob/ob* knock-out para SCD-1 llamados ratones *asebia*, obtenidos del Laboratorio Jackson los ratones doble knock-out resultantes (que carecían de leptina y SCD-1) eran mucho menos obesos que los ratones *ob/ob* y presentaban un gasto energético mayor. Los ratones doble knock-out también tenían una distribución de grasa aparentemente normal en el hígado, en comparación con la de los ratones *ob/ob* que presentan un hígado agrandado y graso característico. También encontraron que los ratones que carecían de SCD-1 eran más delgados que los ratones normales.

Los resultados, dijo Friedman, demuestran que SCD-1 es clave para el metabolismo graso regulado por la leptina en el hígado. Sin embargo, dijo que serían necesarios estudios adicionales para comprender cómo se regula la enzima y si desempeña una función en otros tejidos, así como también si existen otras vías metabólicas grasas que son reguladas por la leptina.

A pesar de que SCD-1 podría ser un potencial blanco de ataque para drogas contra la obesidad que promoverían la quema de grasas al reducir el nivel de SCD-1, Friedman advirtió sobre los efectos secundarios potenciales de tales drogas.

Friedman observó que existen muchas señales de precaución. Los ratones que carecen de la enzima tienen anomalías en las glándulas de la piel y de los ojos. Un interrogante clave es si una reducción parcial en la actividad de SCD-1 en lugar de una pérdida completa de la actividad enzimática, como lo que ocurre en los ratones *asebia* podría alterar el metabolismo sin incurrir en los efectos secundarios indeseados, dijo. Una deficiencia en SCD-1 producida por drogas, podría afectar el metabolismo y alterar los niveles de radicales libres en el cuerpo de una manera que sería dañina. Así que a pesar de que pienso que vale la pena estudiar drogas que tengan como blanco de ataque a SCD-1, tal cual ocurre con cualquier estrategia potencial de drogas, no hay garantías de que los beneficios compensen los potenciales efectos secundarios indeseados.

Friedman es optimista sobre la información que puede provenir de estudios sobre otros genes identificados mediante el estudio genómico que realizó su equipo. El hecho de que desarrolláramos los criterios para clasificar a estos genes y encontráramos que el primer gen de nuestra lista era biológicamente importante, nos da la esperanza de que los otros genes (de la lista) también van a ser importantes, dijo. Esta metodología puede proporcionar una oportunidad para identificar a otros componentes de la vía fisiológica que regula el peso corporal y el metabolismo.