

«Tardé 30 años en convencer al mundo de que la obesidad podía ser genética»

ENTREVISTA

Douglas Coleman
«Padre» de la leptina

► Identificó la hormona que regula el apetito y ofreció las primeras pistas genéticas de la obesidad. Ya no era gula, sino una enfermedad

ANTONIO VILLARREAL
MADRID

En 1969, Douglas Coleman unió los cuerpos de un ratón obeso con uno normal mediante un procedimiento llamado parabisis. Días después, el ratón normal moría de hambre. Algo le había quitado las ganas de comer. Aún hubo que esperar casi 30 años para que aquello que Coleman llamó entonces «factor de saciedad» revelara su verdadera naturaleza. En 1994, Jeffrey Friedman y su equipo, asesorados por Coleman, identificaban al fin la hormona leptina. Era oficial, la obesidad tenía un trasfondo genético. La semana pasada, Coleman estuvo en Madrid para recoger, junto a Friedman, el premio BBVA Fronteras del Conocimiento en Biomedicina por aquel hallazgo. El investigador cederá los 400.000 euros del premio al desarrollo de la ciencia. «Ya no necesito el dinero. Soy demasiado viejo, a mis hijos les va bien y la vida ya no tiene sentido sin mi mujer; estuvimos juntos durante 55 años».

—¿Recuerda bien la primera vez que Friedman se puso en contacto con usted?

—Creo que era 1988 cuando empezamos a colaborar. Alguien de la Rockefeller University contactó conmigo para ver si podíamos clonar genes relacionados con la diabetes y la obesidad. Entonces Jeffrey me llamó para pedirme alguno de mis modelos sobre ratones para el experimento, había que hacer un cruce con dos cepas diferentes de ratones para llegar al gen que queríamos estudiar. Y ofrecí mis servicios como asesor.

—¿Ellos seguían en Nueva York y usted en Maine?

—Así es. Cada año nos reuníamos para hablar de los resultados. Él dijo que tardaría 3 años en completarlo y pasaron 6. Le dije que así no iba a conseguir más financiación para investigar. Al séptimo año, en la cena, le pregunté de qué gen se trataba. Él me dijo al fin «es el gen del ratón obeso. Todo lo que dijiste era cierto».

—Entonces su «factor de saciedad» pasó a ser conocido universalmente como «leptina».

—En aquella época no había un solo trabajo sobre lo que yo llamaba «factor de saciedad», ya que la leptina no existía como tal. Dos años más tarde, pregunté a alguien cuántos trabajos había sobre leptina y me dijo que unos 5.000. Eso son muchos «papers». Hace un par de años, Jeffrey me dijo que ya había más de 200.000 referencias a la leptina.

—En cierto modo, ha alterado por completo el paradigma sobre obesidad o metabolismo.

—Siento que cuando hice el descubrimiento, en 1969, ya había hecho todo mi trabajo. Yo dije que existía un receptor, un factor de saciedad, en el hipotálamo. Pero el mundo no lo aceptaba en absoluto, decían que no había evidencia. Intenté medir este compuesto, pero no había técnicas en aquella época para detectarlo. Tardé 30 años en convencer al mundo que la leptina existía y la obesidad podía ser genética.



FIRMA FOTO

“

Decepción

«Pensé que la leptina podría ser algo heroico como tratamiento contra la obesidad. Ahora no es así, en el futuro quizá lo sea»

Efecto en cascada

«Con niveles inadecuados de leptina, se produce una cascada de efectos en diez o más hormonas relacionadas con la fertilidad»

Contra la diabetes

«La leptina podría ser efectiva contra la diabetes juvenil. La farmacéutica Amgen ha intentado producirla, pero no fue rentable»

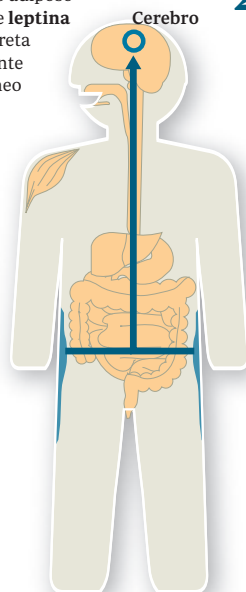
Donará el premio

«Ya no necesito el dinero, soy demasiado viejo y a mis hijos les va bien»

Así se regula el apetito

■ Leptina, la hormona que produce saciedad

1 El tejido adiposo produce leptina y se secreta al torrente sanguíneo



2 La leptina provoca reacciones en el hipotálamo:

A Suprime la actividad de las neuronas NPY, que producen el apetito

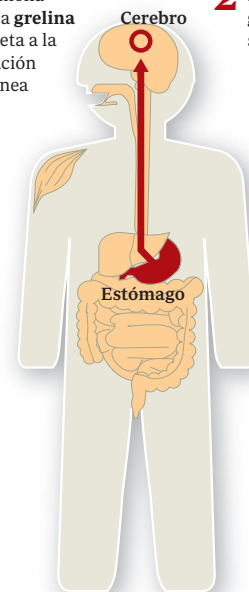
B Y mejora la actividad de las neuronas POMC, que dan la sensación de saciedad

RESULTADO: **SACIEDAD**

Fuente: Clarín

■ Grelina, la hormona del hambre

1 La hormona gástrica grelina se secreta a la circulación sanguínea



2 En el cerebro, la grelina también actúa sobre el hipotálamo:

A Estimula la actividad de las neuronas NPY, que hacen sentir hambre

B Además, las NPY inhiben la actividad de las POMC y eliminan la sensación de saciedad

RESULTADO: **HAMBRE**

ABC



-La obesidad hoy alcanza niveles epidémicos en mundo desarrollado, pero no era nada común a finales de los sesenta, ¿por qué decidió centrar aquí su interés como investigador?

-Lo que me hizo interesarme fue que tenía dos ratones obesos, con genes y cromosomas diferentes, que parecían idénticos. Trabajaba pensando que tenían un defecto genético en el mismo lugar de la cadena, pero resultó no ser así. En uno de ellos había una deficiencia, en el otro no, pero aún así su cerebro no reconocía ese factor de saciedad, pese a que producía mucha cantidad de leptina. Ahí llegó mi momento eureka, había encontrado algo importante.

-Y encontró que regulaba más cosas, además del apetito.

-La leptina se producía en las células grasas, lo cual era también muy inusual. La gente no pensaba que los adipocitos pudieran producir nada, si eras un obeso tenías que eliminarlos. Pero cuando los niveles de leptina alcanzan niveles normales, se produce una cascada de diez o más hormonas, que yo denominé «de fertilidad», ya que, como sabemos, con niveles inadecuados de leptina, los hombres no producen testosterona o en mujeres, las que son muy delgadas no menstrúan.

-Viendo su disciplina casi 40 años después, ¿hay algo que le haya resultado frustrante?

-Algo que me decepcionó es que pensaba que la leptina podría ser algo heroico como tratamiento contra la obesidad. Finalmente ha resultado no serlo porque cada persona reacciona de forma distinta, pero quizá en el futuro pueda modificarse el receptor de la molécula de leptina en el hipotálamo para que no ofrezca resistencia.

-¿Ve paralelismos entre la leptina y la insulina? Pienso en el caso de diabéticos mayores, que producen insulina pero su cuerpo no la reconoce.

-Sí, definitivamente. Incluso hay estudios que dicen que la leptina es efectiva en la diabetes juvenil, un grupo de Texas ha sacado muy buenos trabajos sobre esto. Incluso la farmacéutica AmGen hizo estudios para producirla, pero no continuaron con ello por no ser rentable y acabaron vendiendo los derechos.

-¿Siente envidia de lo fácil que es ahora para un investigador acceder a información genética? ¿Usted tenía que estar uniendo ratones durante meses!

-Es emocionante ver todo lo que se está descubriendo, pero no es el tipo de investigación que a mí me gusta hacer. A mí me gustaba sentarme en el taburete, hacer experimentos y sintetizar nuestros propios compuestos. Hoy ves a esos chicos jóvenes poner una gotita de sangre ahí y toda esa información sale sola. Lo que a Friedman le llevó 7 años hacer, clonar aquellos genes, hoy se puede hacer en menos de seis meses.