



Los investigadores Rubén Nogueiras (izquierda) y Miguel López. / ANXO IGLESIAS

ESPAÑA INVESTIGA **Biología**

## En busca del 'gen de la obesidad'

Científicos españoles indagan si el sobrepeso y el cáncer tienen origen común

MÓNICA SALOMONE  
Madrid

En los países desarrollados cada vez hay más obesidad. La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer. Estos hechos, combinados, están haciendo que no engordar empiece a ser considerado tan importante para prevenir el cáncer como no fumar, y también han convertido en un reto acuciante el esclarecer la relación entre obesidad y cáncer. En este contexto emerge una idea revolucionaria, a medida que los investigadores profundizan en las causas de ambas enfermedades: ¿Y si la obesidad y el cáncer tuvieran un origen común?

Se engorda en el cerebro. Y en concreto en el hipotálamo, la región cerebral donde se regulan las ganas de comer —vía las sensaciones de saciedad y hambre—, y el gasto metabólico. Son las entradas y salidas de energía en el organismo: la obesidad llega cuando sistemáticamente las calorías que entran con la ingesta superan a las que quema el metabolismo. El proceso está finisimamente regulado sobre todo por ciertas poblaciones de neuronas en el hipotálamo, que integran la información enviada en forma de hormonas por órganos periféricos como el intestino, el páncreas y la propia grasa corporal.

El estudio de todas estas señales químicas es un área en auge que en los últimos 15 años no ha dejado de producir novedades. Una de ellas es precisamente el hallazgo de que la capa de grasa

corporal, el tejido adiposo, hace mucho más que simplemente añadir volumen o, como mucho, aislar: ahora se sabe que los michelines son un importante emisor de señales químicas al resto del organismo.

Pero por ahora ninguno de los avances logrados ha dado con una cura de la obesidad, un tratamiento farmacológico que regule la ingesta y el gasto calórico de forma que el organismo no engorde.

En última instancia ese es el objetivo último de los grupos de Rubén Nogueiras y Miguel López, en la Universidad de Santiago de Compostela. Ambos son Cajales —con un contrato que no garantiza permanencia—, am-

bos se doctoraron en Santiago bajo la dirección de Carlos Diéguez y ambos han obtenido este año sendas ayudas del Consejo Europeo de Investigación (ERC, en sus siglas en inglés), las prestigiosas y competitivas Starting Grant para llevar adelante sus proyectos durante cinco años —más tiempo incluso que lo que duran sus contratos—.

El proyecto de Nogueiras se titula "P53 como nuevo mediador del balance energético en el cerebro". Y lo primero que llama la atención es que P53 es un gen que lleva décadas copando titulares por su papel crucial en el cáncer, en concreto como protector ante su desarrollo. Pero en los últimos años se ha descubierto

que P53 interviene, además, en el envejecimiento, en diabetes, en enfermedades neurodegenerativas y en otros muchos procesos, entre ellos el metabolismo. Lo que conduce a la obesidad.

"Está claro que hay una relación entre el cáncer y la obesidad", explica Nogueiras. "Las personas obesas tienen bastante más probabilidad de tener cáncer, y se sabe muy poco sobre por qué ocurre esto. Creemos que P53 puede ayudar a entenderlo".

Lo innovador de su proyecto es que trata de averiguar el papel de P53 en el centro de control de la obesidad en el hipotálamo. No es un tiro a ciegas. Hace unos años se descubrió que en

## Grasa en las neuronas

Cuando Miguel López, de 38 años, estudió biología molecular las neuronas solo comían glucosa. O al menos eso se decía en los libros de texto. Uno de los hallazgos importantes de los últimos tiempos es que las neuronas también necesitan grasa —en el término técnico, lípidos—. Las neuronas usan los lípidos para fabricar moléculas con que se comunican entre sí.

El proyecto de López financiado por el Consejo Europeo de Investigación (ERC) investiga una idea atrevida: la posibilidad de que la obesidad tenga que ver con que las neuronas

del centro de control de la obesidad en el cerebro se hayan envenenado con lípidos tóxicos.

Como los demás hallazgos recientes en este terreno, esta hipótesis elimina el sentimiento de culpa que a menudo ataca a los obesos, acusados socialmente de no saber contenerse.

La obesidad no es resultado del pecado de la gula, sino "una enfermedad compleja producto de la interacción entre genes y ambiente", explica López. Si se confirmara la teoría de la toxicidad de los lípidos, la obesidad —o al menos alguna de sus formas— aparecería en personas que producen en

exceso estas grasas, para ellos venenosas. Se sabe hace tiempo que determinados lípidos, cuando se metabolizan, generan moléculas tóxicas en distintos órganos del cuerpo. Pero la idea nunca se ha estudiado en el cerebro.

López actuará sobre distintos grupos de neuronas en el hipotálamo —son poblaciones de apenas unos cientos de neuronas, una prueba de que la regulación de lo que come y gasta el organismo es un proceso realmente fino—. En última instancia, esperan obtener datos para desarrollar en el futuro fármacos contra la obesidad.

las células del tejido adiposo de los ratones obesos, en concreto en la llamada *grasa blanca*, P53 no se expresa de forma normal. "Además", explica Nogueiras, "cuando se elimina P53 solo de las células de grasa blanca la sensibilidad a la insulina cambia". La insulina es una de las hormonas mensajeras que los órganos periféricos —en este caso el páncreas— envía al cerebro para regular la ingesta; una respuesta anómala de las células a la insulina se relaciona con diabetes y obesidad.

La pregunta ahora es qué pasa con P53 en las poblaciones de neuronas que regulan la ingesta y el gasto metabólico. Es un terreno que nadie ha explorado aún, de ahí la importancia que

En Santiago buscan el papel del gen P53 en el control metabólico

Nadie ha dado con un fármaco que regule la ingesta y el gasto calórico

ha concedido el ERC al trabajo de Nogueiras. El grupo de este investigador necesitará al menos un año para crear ratones que no expresen P53 justo en determinadas poblaciones de neuronas, y otro tanto o más para ver y analizar qué pasa y obtener los primeros resultados.

Para entonces ya tendrá los suyos Manuel Serrano, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), que también obtuvo en 2009 una ayuda del ERC —en su caso para investigadores senior— para estudiar la relación entre el cáncer y el envejecimiento. Junto con María Blasco, también en el CNIO, Serrano ha demostrado en ratones que el vínculo entre ambos procesos no es inverso: alterando determinados genes, entre ellos P53, los animales pueden vivir mucho más tiempo y además sin cáncer.

Es un cambio de paradigma, porque hasta hace poco se asumía que la aparición de tumores era un impuesto obligado si el organismo vive más tiempo. Ahora la interpretación es otra: "Creemos que lo que hacen genes protectores, como P53, es evitar no solo el cáncer, sino el daño celular en su conjunto [alteraciones normales en el funcionamiento de la célula que aparecen y se van acumulando a lo largo de su vida]", explica Serrano. "Y al hacerlo protegen al organismo del envejecimiento, del cáncer, de la resistencia a la insulina, la diabetes, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares...".

Si esa visión se confirma la obesidad y el cáncer podrían ser tratados como facetas distintas de un mismo síndrome en el que también cabría —quizás lo englobaría todo— el envejecimiento. Y puede que en un futuro baste con tocar unos pocos genes clave para curar ese síndrome y lograr así una vejez más tardía y más sana.