



# La obesidad y la diabetes se regulan en el cerebro

Un nuevo estudio abunda en el papel del cerebro como regulador de la predisposición genética a la obesidad. La interacción de 'FTO' y 'IRX3', clave

MADRID  
**REDACCIÓN**  
soniamb@diariomedico.com

Los estudios de asociación pangenómica (GWAS, por sus siglas inglesas) han identificado ya más de 75 lugares en el genoma humano en los que la aparición de cambios de secuencia del ADN se asocian con obesidad. En estos estudios se ha constatado que las mutaciones en el gen *FTO* constituyen el determinante genético más fuerte en el riesgo de obesidad. De hecho, *FTO* es el acrónimo de *fat mass and obesity associated protein* (proteína asociada con obesidad y masa grasa).

Sin embargo, se desconocía el mecanismo por el que este gen influye en el sobrepeso. Un equipo internacional en el que participa el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y las universidades de Chicago y de Toronto demuestra, en un estudio que se publica hoy en *Nature*, que las mutaciones en el gen *FTO* ligadas a la obesidad y a la diabetes están conectadas con el gen *IRX3*. Así, las variaciones en la región no codificante de *FTO* afectan a la expresión de *IRX3*, que está localizado lejos de aquél (a unos 500.000 pares de bases del primer intrón del *FTO*).

## HIPOTÁLAMO

Según el estudio, el cerebro juega un papel importante en la obesidad y la diabetes, ya que la actividad de *IRX3* en el hipotálamo se asocia a dichas patologías. Tras constatarlo en muestras cerebrales humanas, los científicos vieron en ratones que las mutaciones en *Irx3* generan animales un 30 por ciento más delgados y más resistentes a dietas ricas en grasas.

Los autores de este estudio, coordinados por Marcelo Nóbrega (Universidad de Chicago) y José Luis Gómez-Skarmeta (Centro Andaluz de Biología del Desarrollo-CSIC), recuerdan que la obesidad es hoy en día uno de los problemas de sa-



## Potenciador de un gen en el intrón de otro

Las implicaciones de este estudio pueden ir más allá de una mayor comprensión de la obesidad, según destacan en una perspectiva al respecto David U. Gorkin y Bing Ren, del Instituto Ludwig de Investigación en Cáncer (California). Estos científicos recuerdan que el hallazgo de la conexión entre los genes *FTO* y *IRX3* es particularmente instructiva, porque muestra que los potenciadores de un gen se hallan en el intrón de otro. Hay más ejemplos de eso, como el intrón del gen *LMBR1* que regula el desarrollo de *SHH*, a un millón de pares de bases de distancia, y cuyas mutaciones repercuten en este último pudiendo causar malformación en las extremidades. El trabajo de hoy en *Nature* refrenda la importancia de analizar estos detalles.

José Luis García-Skarmeta.

Los ratones cuya expresión de *Irx3* estaba alterada en el hipotálamo fueron un 30 por ciento más delgados y tuvieron mayor resistencia a las dietas ricas en grasas

lud más importante de las sociedades avanzadas por su gran impacto en el desarrollo de otras complicaciones metabólicas como la diabetes, las alteraciones cardíacas y algunos tipos de cáncer. Por ese motivo, en los últimos años se han llevado a cabo muchos estudios para identificar mutaciones en el genoma asociadas al riesgo de presentar obesidad.

En estos estudios se ha observado que las mutaciones halladas en el gen *FTO* vinculadas a la obesidad no afectan a la proteína de este gen en sí misma, pero sí lo hacen a elementos reguladores localizados dentro del gen; es decir, a interruptores que activan o desactivan la expresión de los genes. "Esta circunstancia ha hecho postular que dichas mutaciones afectan a los interruptores que controlan la expresión de *FTO*. Esa hipó-

tesis ha sido reforzada con estudios que demuestran que la falta de función de *FTO* da lugar a ratones delgados, y la ganancia de función del gen, en cambio, genera ratones obesos", señala uno de los codirectores del trabajo, José Luis Gómez-Skarmeta, investigador en el Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (mixto del CSIC y la Universidad Pablo de Olavide).

Gómez-Skarmeta señala también que "en nuestros estudios, utilizando múltiples técnicas genómicas, demostramos que realmente las mutaciones ligadas a la obesidad localizadas en *FTO* afectan a interruptores que controlan la expresión del gen vecino *IRX3* en el cerebro, un vecino que además se encuentra a bastante distancia en el cromosoma".

## OBJETIVO: FÁRMACOS

Además, los ratones mutantes para *Irx3* en el hipotálamo son más delgados debido a la pérdida de tejido adiposo blanco, al aumento del tejido adiposo marrón y por la actividad metabólica, y son resistentes a la dieta rica en grasas, como indica Marcelo Nóbrega, de la Universidad de Chicago y codirector del estudio. "Este trabajo demuestra cómo el cerebro juega una función muy importante en la obesidad y abre la puerta a comprender las causas fisiológicas por las que las mutaciones localizadas en *FTO* causan un incremento en el desarrollo de la obesidad y la diabetes a través del gen *IRX3*", concluye Chi Chung Hui, codirector del trabajo en la Universidad de Toronto. Para Nóbrega, "el gen *IRX3* es probablemente un regulador clave de programas genéticos en la célula donde se expresa. Nos interesa hacia dónde se dirige este regulador y qué altera. El objetivo es identificar vías en las que esté implicado que puedan servir para el desarrollo farmacológico".