

Las UCPs: una nueva vía para el tratamiento de la obesidad

(The UCPs: a new route for the treatment of obesity)

Rial, Eduardo
Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC)
Velázquez, 144
28006 Madrid

BIBLID [1137-4411 (1999), 5; 281-284]

Los avances recientes en el conocimiento de los mecanismos que controlan el peso corporal ha de llevar al desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de la obesidad. En el presente artículo se describe cómo el descubrimiento de la UCP2 y la UCP3, dos proteínas desacoplantes que permiten disminuir la eficiencia energética de la respiración mitocondrial, puede llevar al diseño de fármacos que estimulen directamente la quema del exceso de calorías aportadas por la dieta.

Palabras Clave: Obesidad. Mitocondria. Proteína desacoplante. Respiración.

Gorputzaren pisua kontrolatzen duten mekanismoen ezagueran berriki egindako aurrerapenek terapia berrien garapena ekarri beharko dute obesitatearen tratamenduan. Artikulu honetan deskribatzen da nola UCP2 eta UCP3 proteina desacoplatzaileen aurkikundeak, arnasketa mitokondrialaren eraginkortasuna apaltzen dutenez, dietak eragindako gehiegizko kaloriak zuzenki erretzea bizkortu ahal izango duten botikak diseinatzea ekar dezakete.

Giltz-Hitzak: Obesitatea. Mitokondria. Proteina desacoplatzailea. Arnasketa.

Les récents progrès en matière de connaissance des mécanismes qui contrôlent le poids corporel doit mener au développement de nouvelles thérapies pour le traitement de l'obésité. On décrit dans cet article la façon dont la découverte de l'UCP2 et de l'UCP3, deux protéines désaccouplantes qui permettent de diminuer l'efficacité énergétique de la respiration mitochondriale, permet de créer de nouveaux médicaments qui stimulent directement la perte de l'excès de calories apportées par la diète.

Mots Clés: Obésité. Mitochondrie. Protéine désaccouplante. Respiration.

Durante los últimos cinco años se ha producido un avance espectacular en el conocimiento de los mecanismos que regulan el peso corporal y que ha de llevar a un desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de la obesidad. Esta es una enfermedad crónica que empieza a tener características de epidemia en Occidente y que no es sólo un problema estético sino que es un factor de riesgo para la diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares e incluso algunos tipos de cánceres. El hito que habría marcado el inicio de esta nueva era sería el descubrimiento en 1994 de la leptina, una hormona que es producida en el tejido adiposo y que actúa como señal de saciedad. Las funciones de esta hormona están sólo parcialmente esclarecidos pero se van obteniendo datos a un gran ritmo que van completando la imagen. El segundo gran hito ha sido el descubrimiento en 1997 de la UCP2 y la UCP3, proteínas desacoplantes que podrían jugar un papel clave en la regulación de la eficiencia energética. Estas proteínas podrían ser la base molecular del mecanismo disipador de energía que permiten eliminar un exceso de calorías ingeridas en la dieta.

La diferencia entre la energía asimilada tras la ingestión de alimentos y la energía gastada en los diferentes procesos metabólicos y con la actividad física, van a determinar si hay un aumento o pérdida de peso del individuo. Es obvio que para perder peso el balance debe ser negativo y esto se puede conseguir de dos formas: reduciendo las calorías aportadas en la dieta o aumentando el gasto haciendo más ejercicio. Todas estas afirmaciones son de dominio público y aplicadas de modo general por aquellos que desean perder peso. Sin embargo el éxito o el fracaso de estas medidas depende de otros factores fisiológicos que no son bien conocidos. Es un hecho la observación cotidiana de que aún comiendo lo mismo, y haciendo el mismo ejercicio físico, hay personas que engordan y otras no. Esto implica necesariamente diferencias metabólicas entre individuos. En el presente seminario se van a repasar los conocimientos que tenemos sobre el control de la saciedad y la base molecular de los mecanismos de disipación de energía. En la actualidad la mayor parte de los tratamientos de la obesidad se basan en el uso de fármacos anoréticos. Creemos que con el descubrimiento de las nuevas UCPs se abre una vía al tratamiento de la obesidad mediante la estimulación directa de la quema del exceso de calorías.

EL CONTROL DE LA SACIEDAD

Un gran número de señales se encuentra implicadas en el control de la ingestión de alimentos y del peso corporal. Las interrelaciones se conocen aún de modo incompleto, pero en cualquier caso, factores ambientales (sociales, gusto, olfato, etc.) van a condicionar la respuesta final. El papel de la leptina es quizá el que ha despertado una mayor atención ya que su acción promueve la activación de toda una cascada de señales. Como se ha dicho anteriormente, la leptina es producida por los adipocitos blancos y segregada al torrente sanguíneo. Un aumento en el número y/o tamaño de los adipocitos lleva a un aumento del nivel de leptina en sangre y esta elevación es sentida en el hipotálamo llevando a una disminución del apetito y a un aumento del gasto energético. La síntesis y secreción de leptina se encuentra a su vez influenciada por otras hormonas como la insulina y los glucocorticoides. Sin embargo, el esquema es más complejo.

En principio, los datos de que se dispone parecen indicar que tanto la leptina como la insulina van a tratar de controlar la cantidad de reservas (tejido adiposo blanco) a largo plazo. La variación en los niveles de estas hormonas provoca en el sistema nervioso central la activación de dos rutas de transducción de señales. En el caso de un déficit energético, en el hipotálamo se producirá un aumento en la síntesis y secreción del neuropéptido Y en las neu-

ronas del núcleo arcuato, que es una zona del hipotálamo que controla la homeostasis de la energía, provocando señales de hambre y disminuyendo el gasto energético. En caso contrario, un exceso de tejido adiposo, el aumento de los niveles de leptina provocará la liberación de melanocortinas que tienen efectos activadores del catabolismo.

En otro nivel diferente se encuentran otras señales como la colecistocinina o la serotonina que son péptidos producidos en el intestino y que van a controlar el número de comidas y la cantidad de alimento ingerido en cada toma. Tienen, por tanto, un efecto a más corto plazo dando señales de saciedad tras la ingestión de alimentos. De nuevo interacciones entre señales ocurren y así el efecto de la colecistocinina es potenciado si se administra junto a leptina o insulina.

Como se ha dicho anteriormente, los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la obesidad actúan fundamentalmente como inhibidores del apetito de modo que se tolere mejor una reducción en la dieta.

LAS NUEVAS UCPs

La mayoría de los procesos biológicos que necesitan energía la toman de la reacción de hidrólisis del ATP. El ATP es, por tanto, un intermediario clave en el metabolismo ya que se sintetiza utilizando la energía que queda disponible de la oxidación de grasas y azúcares en la célula. La serie de reacciones que aseguran su producción en la mitocondria se denominan globalmente fosforilación oxidativa. Brevemente, la transferencia de electrones desde las moléculas que se están oxidando hasta el oxígeno se acopla a un bombeo de protones de dentro a fuera de la mitocondria lo cual lleva a la formación de un gradiente de protones. Es la energía almacenada en este gradiente la que va a utilizar la H^+ -ATPasa para sintetizar el ATP. Este proceso se encuentra perfectamente acoplado, de modo que la velocidad de respiración se ajusta a la demanda que hace la célula para que se sintetice ATP. Este acoplamiento tiene una importante consecuencia para la economía celular: no se malgastan las reservas. Sin embargo, hay situaciones fisiológicas en las que la eficiencia se sacrifica para cumplir con funciones especiales. Así, en los mamíferos hay un tejido especializado en la producción de calor, el tejido adiposo pardo, que juega un papel clave en la adaptación al frío. En las mitocondrias de los adipocitos pardos hay una proteína que permite que los protones vuelvan a la matriz sin que haya síntesis de ATP. Se acelera, por tanto, la respiración y se disipa en forma de calor la energía del gradiente de protones. La proteína responsable es la proteína desacoplante o UCP1 (las siglas vienen del inglés *uncoupling protein*) y recibe su nombre por esta habilidad de desacoplar la respiración de la síntesis de ATP. Durante un tiempo se pensó que este tejido podría ser responsable en humanos de la eliminación del exceso de las calorías aportadas por la dieta, al igual que ocurre en pequeños mamíferos. Sin embargo, se demostró que, aunque se encuentra en grandes cantidades en el recién nacido, desaparece prácticamente a las pocas semanas de vida y por tanto en el hombre adulto no tiene capacidad para controlar el peso corporal.

Durante 1997 se publicó el descubrimiento de dos proteínas que presentan una gran homología con la UCP1, UCP2 y UCP3, y que también desacoplan la respiración. Este hecho ha levantado una gran expectación ya que ambas se encuentran en el hombre adulto y parecen responder a estímulos relacionados con la dieta. La distribución anatómica de las dos nuevas UCPs es diferente y así mientras la UCP2 se encuentra en muchos tejidos (adiposo pardo y blanco, hígado, cerebro, riñón, músculo, etc.), la UCP3 se encuentra exclusivamente en el tejido adiposo pardo y en la musculatura esquelética.

La actividad de las UCPs se debe encontrar bien regulada para evitar derrochar energía. En el caso de la UCP1 el control está bien esclarecido, efectuándose a dos niveles, por una parte al nivel de expresión del gen y por otra en la actividad desacopladora de la proteína integrada en la membrana interna mitocondrial. La expresión del gen es inducida tras la estimulación de receptores -adrenérgicos, aunque las hormonas tiroideas y el ácido retinoico son también activadores de la transcripción. A nivel mitocondrial, la actividad transportadora de protones se encuentra inhibida mediante nucleótidos de purina y los ácidos grasos son los activadores. Esta regulación tiene un enorme sentido fisiológico ya que tras la estimulación noradrenérgica del adipocito pardo se va a estimular la lipólisis, se liberan ácidos grasos y éstos se van a oxidar en la mitocondria. Son estos mismos ácidos grasos los que van a activar la UCP1 actuando, por tanto, como segundos mensajeros de la noradrenalina.

Durante este último año han empezado a aparecer datos sobre la regulación de la expresión de los genes de la UCP2 y la UCP3. De momento no se disponen de información sobre la regulación de su actividad desacoplante. Los niveles de ARNm de la UCP2 aumentan en el tejido adiposo blanco tras una dieta rica en grasa o con la leptina y aparecen elevados en ciertos modelos animales de obesidad. En el músculo esquelético los niveles de UCP2 no varían en estas condiciones y disminuyen si el animal está sometido a ejercicio físico. La UCP3 aumenta tanto en la grasa parda como en músculo esquelético en respuesta a la leptina. Estos datos parecen indicar que ambas proteínas podrían actuar como mecanismos disipadores de energía en respuesta a la dieta. Sin embargo no se les pueden descartar otros papeles de importancia fisiológica ya que por ejemplo la UCP2 aparece implicada en la respuesta termogénica (fiebre) a las infecciones, habiéndose demostrado un aumento de niveles del ARNm en hígado, músculo y tejido adiposo tras la administración de citoquinas pirogénicas o tras la administración de LPS.

La UCP2 y UCP3 son, por tanto, unas dianas nuevas para el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la obesidad que actuarían directamente aumentando el gasto energético. Para ello va a ser necesario descifrar primero el mecanismo de regulación de la actividad que ya se sabe que es diferente al de la UCP1. Se ha abierto una nueva vía de investigación y es indudable que en ella se cifran grandes esperanzas.

BIBLIOGRAFÍA

- AUWERX, J. & STAELS, B. (1998). Leptin. *Lancet* 351, 737-742.
- BOSS, O., MUZZIN, P. & GIACOBINO, P. (1998). The uncoupling proteins, a review. *Eur. J. Pharmacol.* 139, 1-9.
- CAMPFIELD, L.A., SMITH, F.J. & BURN, P. (1998). Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science* 280, 1383-1387.
- NICHOLLS, D.G. & FERGUSON, S.J. (1992). *Bioenergetics 2*. Academic Press, Londres.
- ROSENBAUM, M., LEIBEL, R.L. & HIRSCH, J. (1997). Obesity. *N. Eng. J. Med.* 337, 396-407.
- WOODS, S.C., SEELEY, R.J., PORTE JR., D. & SWARTZ, M.W. (1998). Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 280, 1378-1383.