



INVESTIGACIÓN/ Descubren en ratas una nueva diana contra la obesidad

## La expresión de BMP8B en el cerebro activa la grasa parda

- La administración de dosis mínimas sobre el hipotálamo regula la termogénesis
- Aún no se sabe si el sistema BMP8B es defectuoso en personas obesas

GM C. OSSORIO  
 Barcelona

Los avances en la investigación sobre grasa parda no cesan y preparan el terreno de lo que podría constituir una lucha eficaz contra la obesidad. En esta ocasión, la proteína morfogenética ósea 8B (BMP8B) arrebató el protagonismo a otras muy actuales implicadas en el metabolismo, como la hormona irisina, la sirtuina mitocondrial Sirt3 o la hormona FGF21 (ver GM 418).

Tradicionalmente, esta proteína se ha relacionado con la formación de hueso, cartilago y tejido conjuntivo. Pero por primera vez se ha demostrado que la administración de esta proteína en el hipotálamo activa el tejido adiposo marrón en animales de experimentación, y modula aspectos clave de la termogénesis. Así lo avala una investigación publicada en *Cell* y coordinada por Antonio Vidal-Puig, de la Universidad de Cambridge (Reino Unido), con la colaboración del Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CiberOBN) NeurObesidad de la Universidad de Santiago de Compostela, dirigido por Miguel López, y el de Biología Molecular y Regulación Génica del Tejido Adiposo y sus Patologías de la Universidad de Barcelona, liderada por Francesc Villarroya.

Los ratones *knock out* creados para este estudio, sin el gen BMP8B, eran marcadamente obesos, a pesar de tener una ingesta de alimentos reducida, ya que su capacidad para quemar grasa en el tejido adiposo marrón es menor.

Según comprobaron, la administración de dosis mínimas de la proteína sobre el hipotálamo es suficiente para incrementar la temperatura corporal de los animales de forma notable.

### Binomio en el hipotálamo

El equipo de Miguel López llevó a cabo el estudio hipotalámico en esta investigación, y vieron los dos mecanismos de acción de la proteína, uno directo sobre el tejido adiposo pardo, y otro mediado por el cerebro.

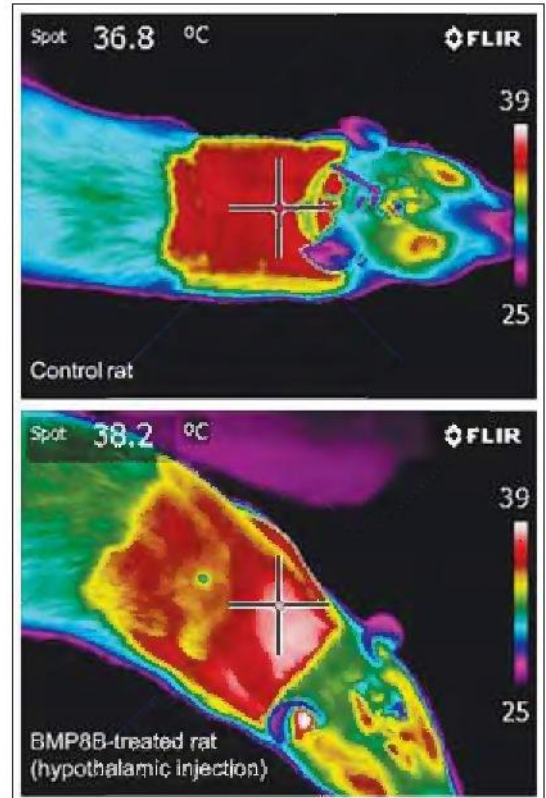
En concreto, el papel de BMP8B es dependiente de la actividad de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) en algunas neuronas del hipotálamo (las del núcleo ventromedial). Así, la activación de AMPK revierte el efecto de la BMP8B sobre la disipación de calor del tejido adiposo pardo.

Ahondando más en la investigación, han comprobado que el control de la expresión del gen que da lugar a la síntesis del nuevo factor

regulador de termogénesis en la grasa parda lo ejerce un receptor nuclear llamado PPAR-alfa, conocido anteriormente por su papel en el control de la oxidación de grasas en el organismo.

Villarroya puntualiza que ahora hay que comprobar si lo descubierto es trasladable a humanos. "Desde hace unos años sabemos que los humanos adultos tenemos grasa parda activa, y que en personas obesas la actividad es menor. Datos preliminares aún no publicados nos indican que, como en los roedores, la grasa parda humana sintetiza BMP8B, pero carecemos aún de la información de si el sistema BMP8B es defectuoso en personas obesas", explica.

Desde el punto de vista terapéutico, Villarroya habla de avanzar en dos direcciones: "Ver si esta proteína o algún derivado podrían ser utilizados directamente para activar la grasa parda, o bien explorar si algún fármaco o nutriente sería capaz de estimular



Efecto de la administración central de BMP8B sobre la temperatura del tejido adiposo pardo. La rata tratada con BMP8B tiene mayor temperatura en dicha zona. Imagen: CiberOBN.

en el organismo la propia producción de BMP8B endógena".

Por otro lado, un estudio en el que han participado científicos del

CiberOBN y del Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas de la Universidad de Santiago de Compostela (Cimus), Amparo Romero-Picó y Rubén Nogueiras, demuestra por primera vez en roedores que la pérdida del receptor opioide delta provoca efectos beneficiosos en el metabolismo. Los ratones que no poseen este receptor engordan menos que los ratones normales cuando se les somete a una dieta alta en grasas.

Los roedores a los que se les eliminó este receptor presentaban un mayor gasto energético dado que su tejido adiposo pardo quemaba más grasas para generar calor. También estaban protegidos contra la esteatosis hepática inducida por dieta.

## La obesidad ejerce efecto protector en casos ICaguda

La obesidad no es siempre un factor negativo, aunque resulte contradictorio. De hecho, un reciente estudio publicado en la Revista Española de Cardiología (REC) demuestra que, paradójicamente, las personas que padecen insuficiencia cardíaca (IC) y que son obesas tienen un 49 por ciento menos de probabilidades de fallecer y un riesgo un 19 por ciento menor de reingreso por esta enfermedad que las personas con normopeso. El estudio lo han realizado diversos departamentos de Medicina Interna de hospitales españoles, coordinados por el Grupo de Gestión Clínica de la Sociedad Española de Medicina Interna, y en él se analizaron 371.000 casos de pacientes dados de alta con diagnóstico de IC.

De ellos, el 11,1 por ciento eran obesos. Según Raquel Barba, jefa del Departamento de Medicina Interna del Hospital Rey Juan Carlos de Madrid, "aún siendo la obesidad un factor de riesgo de insuficiencia cardíaca, protege al paciente durante los episodios agudos de la enfermedad, debido a que tiene una mejor reserva metabólica". El equipo ha planteado la posibilidad de comprobar qué ocurre durante el seguimiento, pues existen datos que sugieren que incluso a largo plazo la obesidad podría ser un factor protector, pero no está claro. La "paradoja" de la obesidad es un fenómeno que también se ha dado en otros estudios con pacientes con enfermedad tromboembólica.