

5

Genes implicados en la susceptibilidad a obesidad y genes antiobesidad

FERNANDO CASTRO-CHÁVEZ¹

Referencia de la versión final: **Castro-Chávez F.** 2005. Genes Implicados en la Susceptibilidad a Obesidad y Genes Antiobesidad (pp. 63-94). *In:* Méndez-Sánchez N. y Uribe-Esquivel M. Obesidad. Conceptos Clínicos y Terapéuticos. *Masson-Doyma*, México 2005, 470 pp.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN PROCESAMIENTO DE LOS LÍPIDOS INGERIDOS GENES DE OBESIDAD EN HUMANOS GENES SUSCEPTIBLES, AMBIENTE PREDISPONENTE, OBESIDAD GENES DE OBESIDAD EN RATONES	MODELOS DE RATONES CON GENES DELIBERADAMENTE REPRIMIDOS OTROS GENES QUE PARTICIPAN EN EL BINOMIO OBESIDAD/ANTI OBESIDAD TRATAMIENTOS POTENCIALES ANTI OBESIDAD PERSPECTIVAS Y CONCLUSIONES
---	---

Ifabp, proteína de unión a ácidos grasos intestinales

Fatp, proteína transportadora de ácidos

Mgat, monoacilglicerol aciltransferasa

Dgat, diacilglicerol aciltransferasa

ApoB, apolipoproteína B

Agpat, 1-aci-glicerol-3-fosfato aciltransferasa

Acat, acil-CoA colesterol aciltransferasa

DAG, diacilglicerol

Mtp, proteína microsomal de transferencia

TAG, triacilgliceroles

LPL, lipasa de lipoproteína

ACS, acil-CoA cintaza

Gpat, glicerol-3-fosfato aciltransferasa

MAG, monoacilglicerol

Plin, perilipina

ADRP, proteína de diferenciación relacionada con adipocitos

Hsl, lipasa sensitiva a hormona

Acc, acetil-CoA carboxilasa

LEP, leptina

POMC, proopiomelanocortina

PCSK, proteína convertasa subtilisina/quexina

MC, melanocortina

PWS, síndrome de Prader-Willi

¹ Departamento de Biología Molecular en Medicina. *Hospital Civil de Belén. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.* Guadalajara, Jal. México.

INTRODUCCIÓN

Se sabe que la obesidad es un padecimiento de influencia genética, con casi 40% de variación en el contenido de grasa corporal atribuible a factores genéticos. Este capítulo es un catálogo necesariamente parcial de múltiples trabajos de investigación relacionados con la obesidad y la antiobesidad. Para obtener una máxima actualización, se sugiere al lector que consulte los enlaces presentados en las referencias (p. ej., *OMIMy Source*).

PROCESAMIENTO DE LOS LÍPIDOS INGERIDOS

El proceso de digestión de los lípidos ingeridos y su absorción comienza en el estómago, en donde los lípidos están sujetos a una digestión parcial llevada a cabo por la lipasa gástrica. Esos lípidos forman grandes glóbulos de grasa con el triacilglicerol, que forma núcleos hidrófobos rodeados por moléculas polares, incluyendo fosfolípidos, colesterol, ácidos grasos y proteínas ionizadas. Los procesos digestivos concluyen en la luz intestinal, en donde largas emulsiones de glóbulos de grasa se entremezclan con las sales biliares y jugos pancreáticos que contienen enzimas que digieren lípidos. Entonces se forma una suspensión acuosa que tiene pequeñas gotas lipídicas para maximizar su exposición a las lipasas pancreáticas, que son las que llevan a cabo la hidrólisis de lípidos. Monoacilglicerol, diacilglicerol y ácidos grasos libres liberados por la hidrólisis de lípidos se unen a las sales biliares, al colesterol y al ácido lisofosfatídico, así como a las vitaminas solubles en grasas para formar micelas mezcladas que proporcionan una fuente continua de productos dietéticos. Éstos han de ser digeridos para su ulterior absorción por los bordes de las membranas de los enterocitos. Los ácidos grasos y el monoacilglicerol entran a los enterocitos mediante difusión pasiva y a la vez pueden ser ayudados por proteínas transportadoras, como la proteína de unión a ácidos grasos intestinales (Ifabp), Cd36, y la proteína transportadora de ácidos grasos número 4 (Fatp4). Estos ácidos grasos son reesterificados de manera secuencial dentro del retículo endoplásmico mediante la acción de la monoacilglicerol aciltransferasa (Mgat) y la diacilglicerol aciltransferasa (Dgat) para formar triacilglicerol. Por su parte, los fosfolípidos procedentes de la dieta y de la bilis, principalmente ácido lisofosfatídico, son acilados por la 1-acil-glicerol-3-fosfato aciltransferasa (Agpap) para formar ácido fosfatídico, el cual también es transformado en triacilglicerol. El colesterol de los alimentos es acilado por la acil-CoA colesterol aciltransferasa (Acat) para producir ésteres de colesterol. Facilitado por la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (Mtp), el triacilglicerol se une a ésteres de colesterol y a la apolipoproteína B (ApoB) para formar quilomicrones que entran a la circulación por vía linfática. Mediante esos quilomicrones circulantes y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se absorben las grasas ingeridas a través del tracto gastrointestinal. Parte de esas grasas es metabolizada de inmediato para proporcionar energía y parte entra al hígado y al tejido adiposo para su almacenamiento a corto y a largo plazos, respectivamente.

El tejido adiposo es el principal sitio de almacenamiento de energía a largo plazo y es también el emisor de señales metabólicas centrales y periféricas capaces de regular la movilización de lípidos. Como indicador de los niveles de las reservas de energía, el

tejido adiposo secreta varias adiposinas, como leptina, que regulan la homeostasis energética mediante señales que llegan al cerebro y a los tejidos periféricos. El tejido adiposo, mediante los procesos de lipólisis y de reesterificación, también es el sitio principal para el reciclaje de los ácidos grasos, asegurando de esa forma la provisión de energía para los tejidos que desempeñan una función oxidativa, como el músculo y el corazón.

El hígado posee una importante función homeostática en la fluctuación energética transitoria y también protege a los tejidos de la trigliceridemia postprandial mediante el almacenamiento temporal de ácidos grasos procedentes de la circulación en forma de triacilglicérolos (TAG), derivados benignos. Los TAG son secretados en forma de VLDL cuando ya ha transcurrido el periodo de máxima carga lipídica. El hígado es a su vez un sitio importante para la conversión de energía, intercambiando las fuentes de energía de una forma a otra; por ejemplo, de glucógeno a glucosa, de ácidos grasos a triacilglicérolos y de ácidos grasos saturados a ácidos grasos insaturados (fig. 5-1).

El almacenamiento de lípidos y su movilización a partir de los adipocitos indica que las principales funciones metabólicas del tejido adiposo son la acumulación de energía adicional a través de la síntesis de triacilglicérolos (TAG), su deposición (lipogénesis) y su movilización. La movilización de ácidos grasos libres se lleva a cabo bajo un balance energético negativo (lipólisis). Los ácidos grasos libres son liberados de las lipoproteínas, quilomicrones y VLDL, y son catalizados por la lipasa de lipoproteína (LPL) que entra a los adipocitos mediante difusión pasiva, así como por transporte activo. Los ácidos grasos libres intracelulares son primero convertidos a acil-CoA mediante la acil-CoA sintasa (ACS); la acil-CoA se usa como sustrato por dos vías paralelas de síntesis de triacilglicérolos que se llevan a cabo en el retículo endoplásmico. El glicerol-3-fosfato, generado por el metabolismo de la glucosa, es acilado en forma secuencial por la glicerol-3-fosfato

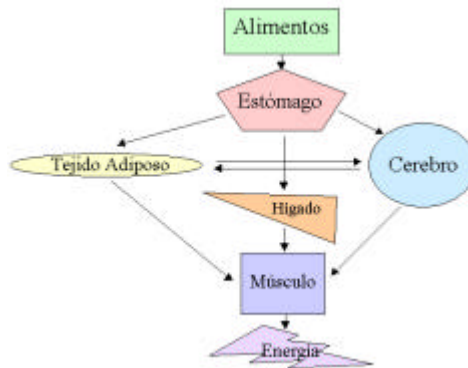


Fig. 5-1. Los alimentos que se consumen (carbohidratos, grasas y proteínas) llegan al estómago, en donde se efectúa la absorción inicial de energía. Entonces se lleva a cabo una intercomunicación (*cross-talk*) de tejidos.³⁶ El estómago se comunica con el cerebro (vía sistema nervioso central), el cual a su vez transmite las señales de saciedad. Por su parte, las grasas se depositan en el tejido adiposo, el cual es el almacén a largo plazo, y en el hígado, el almacén a corto plazo. Dichos órganos (cerebro y tejido adiposo) se comunican con el músculo (y el corazón) para indicarle que ya puede hacer uso de la energía almacenada a través de su oxidación de grasas, proceso en el que también colabora el hígado.

aciltransferasa (Gpat) y por la *sn*-1-acilglicerol-3-fosfato aciltransferasa (Atpat), y convertido a diacilglicerol (DAG) por la fosfohidrolasa del ácido fosfatídico, en tanto que la ruta alternativa incluye la acilación del monoacilglicerol (MAG) mediante la MAG aciltransferasa (Mgat). Estas vías metabólicas confluyen con la acilación de DAG para producir TAG mediante la diacilglicerol aciltransferasa (Dgat). Las gotas lipídicas en formación, originadas en el retículo endoplásmico, son recubiertas al menos por una de las proteínas de la familia de las adipofilinas, también llamada familia del ADRP o PAT, que incluye a la perilipina (Plin), a la proteína de diferenciación relacionada con adipocitos (ADRP), a la proteína de interacción de 47 kDa (TIP47) y a S3-12. Las gotas lipídicas maduras son recubiertas principalmente con perilipina (fig. 5-2).

El mecanismo por el cual otras proteínas de la misma familia (ADRP) son reemplazadas por perilipina aún no está claro. El índice relativo de lipogénesis y de lipólisis es determinado por el estado nutricional y regulado por factores endocrinos, como catecolaminas e insulina, que imponen su efecto mediante fosforilación, tanto de la perilipina como de la lipasa sensible a hormona (Hsl). La fosforilación de perilipina permite que la Hsl tenga acceso a las gotas lipídicas, lo cual ocasiona hidrólisis de TAG, lo que hace que se fragmenten en ácidos grasos libres que a su vez son liberados de los adipocitos.

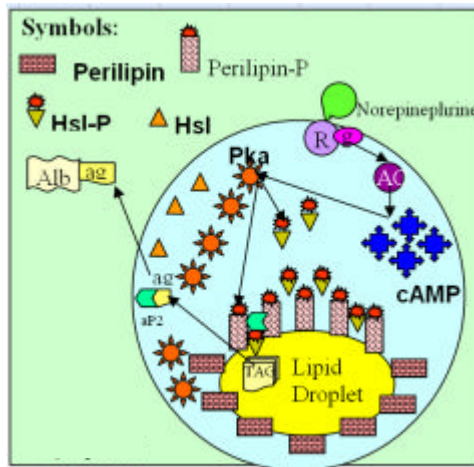


Fig. 5-2. Representación del proceso de lipólisis dentro del adipocito. Las catecolaminas activan la cascada cAMP-Pka que fosforila (P) tanto al Hsl como a la perilipina, liberando ácidos grasos al torrente sanguíneo. (Hsl, lipasa sensible a hormonas; cAMP, AMP cíclico; Pka, fosfatasa dependiente de cAMP; Alb, albúmina; tag, triacilglicerol; ag, acilglicerol; R, receptor; g, proteína G; AC, proteína G activada; aP2, fabp = albp. El fondo azul claro representa el citoplasma celular.)

Entre las enzimas metabólicas de lípidos se encuentran la acetil-CoA carboxilasa (Acc), la sintasa de ácidos grasos (Fas) y la transferasa de palmitoil carnitina (Cpt), las cuales son las tres principales enzimas que regulan la síntesis de malonil-CoA, que es el principal

inhibidor de la entrada de ácidos grasos a la mitocondria para la oxidación alfa.³⁶ La estearoil-CoA desaturasa-1 (Scd1) regula la oxidación de lípidos mediante la conversión de ácido esteárico (18:0) en ácido oleico (18:1). Se sabe que las acil-CoA saturadas inhiben de manera alostérica a la proteína Acc1, en tanto que las acil-CoA monoinsaturadas son los sustratos preferidos para la síntesis de lípidos para los TAG en el retículo endoplásmico. Tanto la malonil-CoA como el ácido esteárico regulan en forma recíproca la entrada de acil-CoA a la mitocondria mediante modulación de la actividad del CptA. El ácido lisofosfatídico y el ácido fosfatídico son sintetizados en el retículo endoplásmico, así como en la mitocondria, de la que son transportados al retículo endoplásmico, en donde se localizan las enzimas terminales para la síntesis de triacilglicerol. La sintasa de ácidos grasos mitocondrial (Fas II) y la proteína acarreadora de aciles (Acp) se encuentran implicadas en la síntesis de ácidos grasos; sin embargo, su función en el metabolismo lipídico aún no está clara. En la referencia 114, en la que se basó este tema, se pueden observar figuras adicionales que ilustran estas enzimas.

GENES DE OBESIDAD EN HUMANOS

Hasta ahora se conocen más de 41 síndromes mendelianos implicados en el desarrollo de la obesidad humana, así como sus respectivas regiones genómicas, de las cuales se han obtenido casi todos sus genes o prospectos. En general, más de 430 genes, marcadores y regiones cromosómicas se han asociado a los fenotipos de obesidad humana. El mapa genético de la obesidad humana muestra sitios *loci* putativos en todos los cromosomas, excepto en el cromosoma masculino Y.¹

Como en los demás casos de variación genética, la más simple ecuación para describir a la obesidad sería la siguiente:

Genes susceptibles + ambiente predisponente = obesidad

Aquí, el modelo conceptual que se ha visualizado² es la comparación de los genes con un programa computacional activado (el *software* biológico, poseedor de un diseño inteligente inherente) y modulado por el medio ambiente, el cual podría compararse con uno de los niveles superiores de ensamblado computacional (el *hardware* biológico). Si se encuentran las morfologías genéticas o las mutaciones necesarias en los genes que predisponen a la obesidad, ésta se desarrollará una vez que el ambiente favorezca su expresión activa; sin embargo, dicho medio se puede controlar en forma deliberada (p. ej.: dietas, ejercicio) con la finalidad de contrarrestar los efectos negativos de dichos genes, inhibirlos, o ambos factores.

Se han identificado casos específicos de obesidad humana debido a mutaciones o polimorfismos en los siguientes genes humanos. Se ha utilizado primero la base de datos de la Universidad de Stanford llamada *Source* para sus definiciones:³

1. Leptina (LEP). Homólogo del gen llamado "obesidad" (*ob*) en el ratón. La proteína codificada por este gen es secretada por las células adiposas blancas. La leptina, junto a la insulina, se ha propuesto como señal de control del peso corporal. Los

cambios en los niveles plasmáticos de leptina, insulina, o ambos, reflejan cambios en el estado energético, de adiposidad, o de ambos, ante los cuales responde el sistema nervioso central (SNC) ajustando la ingesta, para así restablecer el tamaño normal de los depósitos grasos. Los individuos obesos secretan más insulina como respuesta a determinada dosis de glucosa. La insulina incrementa la actividad simpática, así como el gasto energético, además de inhibir la ingesta por sí misma, y tal vez también mediante estimulación de la producción de leptina en el tejido adiposo. En estudios efectuados en ratones se descubrió que las mutaciones del gen *lep* se encuentran asociadas a obesidad grave y mórbida. La proteína LEP pudiera funcionar como parte de una ruta de señales que actúa en la regulación del tamaño de la gota lipídica; un incremento en sus niveles tal vez actuara directa o indirectamente en el sistema nervioso central inhibiendo el apetito, regulando el gasto energético, o ambos casos, como parte del mecanismo homeostático que mantiene a la masa adiposa constante. En humanos, los defectos congénitos en la vía de la leptina, y su ausencia de su receptor también se asocian a obesidad mórbida de aparición temprana.⁴⁻

⁶ No obstante, estos defectos genéticos se han visto en muy pocos casos de obesidad humana. Al contrario, lo habitual es que los individuos obesos tengan niveles elevados de leptina circulante debido a su mayor cantidad de tejido adiposo y al desarrollo de resistencia a la misma. Las mujeres presentan un contenido de leptina en la sangre, y de su transcrito, más elevado que los varones. Se concluye que tanto la insulina como la leptina son dos de las principales señales que regulan el equilibrio energético. Los sistemas neuronales más sensibles a la leptina, con neuronas ricas en su receptor LEPR, se encuentran en el hipotálamo, en su núcleo arqueado (ARC). La leptina activa a las neuronas alfa-MSH/CART e inhibe a las neuronas NPY/AGRP. LEP se encuentra en el cromosoma humano 7 (7q31.3) y la insulina en 11p15.5.

2. Receptor de leptina (LEPR). Contiene un único dominio transmembrana, cuyo gen se encuentra ubicado en el cromosoma 1 (1p31.3) y que pertenece a la familia de los receptores de citocinas del tipo I. LEPR es el mediador de señal (transducción) a través de JAK2/STAT3 (*signal transducer and activator of transcription*), implicado en la regulación del metabolismo adiposo mediante fosforilación activante. LEPR participa también en una vía hematopoyética, necesaria para la linfopoyesis, y pudiera estar implicado en la reproducción. Asimismo, puede mediar la ruta de señales de ERK/FOS. Por su parte, la leptina (el factor de obesidad), es una hormona específica de los adipocitos reguladora de la masa del tejido adiposo a través de efectos hipotalámicos que actúan sobre la saciedad y el gasto energético.⁷ En adultos, varios tejidos expresan el gen LEPR, como páncreas, tracto gastrointestinal, intestino delgado, tejidos adiposos, hígado, corazón, próstata y ovario.

3. Proopiomelanocortina (POMC). Es conocida con otros nombres, como adrenocorticotropina, beta-lipotropina, hormona estimulante de alfa-melanocitos, hormona estimulante de beta-melanocitos, beta-endorfina. Su gen se ubica en el cromosoma 2 (2p24.1), su proteína se produce en la hipófisis y estimula a las glándulas suprarrenales para que liberen cortisol. También incrementa la pigmentación de la piel mediante mayor producción de melanina en los melanocitos.⁸⁻¹⁰ La POMC se produce en la hipófisis.

4. Pro-proteína convertasa subtilisina/quexina tipo 1 (PCSK1). Su gen se ubica en el cromosoma 5 (5q15). PCSK1 procesa precursores hormonales mediante rotura de aminoácidos básicos apareados. Es una proteasa de serina de la familia de las

subtilasas. PCSK1 es una proteína del tipo I de la enzima procesadora de proinsulina y tiene función clave en la regulación de la biosíntesis de insulina; se sabe que también participa en la rotura de proopiomelanocortina, prorrenina, proencefalina, prodinorfina, progastрина y prosomatostatina. La insulina es otro de sus sustratos. Esta proteína se asocia a tumores carcinoideos.¹¹ PCSK1 se localiza en los gránulos de secreción y requiere de calcio como cofactor.

5. SIM1, homólogo 1 del gen "*single-minded*" de *Drosophila*. Gen procedente del cromosoma 6 (6q16.3). SIM1 es un factor de transcripción que pudiera tener efectos pleiotrópicos durante la embriogénesis y en adultos. Debido a que el gen *sim* tiene función importante en el desarrollo de *Drosophila* con su nivel de expresión más alto durante el periodo de neurogénesis, se propuso que el gen SIM humano pudiera ser un candidato en el desarrollo de ciertas características dimórficas, en particular faciales y del cráneo, así como anomalías en el desarrollo del cerebro, retraso mental en el síndrome Down, o ambos casos. Su delección se describe en la referencia 12, y su disrupción debida a translocación en la 13. SIM1 se pudiera localizar en el núcleo.

6. Receptor 4 de melanocortina (MC4R) en el cromosoma 18q21.32. Es un receptor específico del centro heptapeptídico común de la hormona adrenocorticotrópica y las proopiomelanocortinas alfa, beta y gamma. Este receptor es mediado por las proteínas que estimulan a la adenilatociclasa.¹⁴⁻¹⁷ MC4R es una proteína integral de membrana presente principalmente en el cerebro.

En el caso de los trastornos mendelianos relacionados con obesidad en los que se conoce su ubicación dentro del genoma humano, se tiene a los siguientes como resultado de una mutación autosómica recesiva: 1) el síndrome de Alstrom; 2) los síndromes Bardet-Biedl del 1 al 7; 3) lipodistrofia congénita Berardinelli-Seip 1 y 2; 4) glucoproteína deficiente en carbohidrato del tipo 1^a; 5) síndrome de Cohen; 6) deficiencia hormonal hipofisaria combinada; 7) síndrome de Fanconi-Bickel, y 8) deficiencia aislada de la hormona del crecimiento.

Por otra parte, los trastornos autosómicos dominantes que se conocen hasta la fecha son los siguientes: 1) acondroplasia; 2) osteodistrofia hereditaria Albright PPHP y 2; 3) síndrome de Angelman asociado a obesidad; 4) anisomastia; 5) lipodistrofia familiar parcial del tipo 2 (tipo Dunnigan) y 3; 6) síndromes resistentes a insulina; 7) distrofia corneal posterior polimorfa de los cromosomas 1 y 20; 8) síndrome de Prader-Willi (PWS) perteneciente a los cromosomas 6 y 15 (niños con PWS presentan altos niveles de grelina [3 a 4 veces] en comparación con controles obesos); 9) enfermedad primaria corticosuprarrenal pigmentada nodular; 10) síndrome de Schinzel; 11) síndrome de resistencia a la hormona tiroidea; 12) síndrome mamario cubital, y 13) síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias con retraso mental).

En los trastornos ligados al cromosoma X se conocen los siguientes: 1) síndrome de Borjeson-Forsman-Lehmann; 2) coroideremia con sordera; 3) retraso mental sindrómico 7 ligado al cromosoma X; 4) retraso mental sindrómico ligado al cromosoma 11; 5) síndrome MEHMO (retraso mental, epilepsia, hipogonadismo e hipogenitalismo, microcefalia con obesidad); 6) síndrome frágil X asociado al fenotipo del tipo Prader-Willi; 7) síndrome del tipo Prader-Willi ligado al cromosoma X; 8) síndromes de Simpson-Golabi-Behmel tipos 1 y 2, y 9) síndrome de Wilson-Turner.

También, se conoce un único trastorno digénico, la resistencia grave a insulina ligada a obesidad.

Además de los anteriores, se tiene evidencia de asociación con más de 300 fenotipos para los marcadores de genes candidatos, así como por los fenotipos relacionados con obesidad. A ellos se pueden añadir más de 50 sitios con rasgos cuantitativos (*Quantitative Trait Loci*, QTL), informados para modelos poligénicos de obesidad en animales.

GENES DE OBESIDAD EN RATONES

Aquí se clasifican mutaciones naturales de genes únicos en modelos de obesidad en ratones, con herencia recesiva en todas ellas, excepto por la del ratón *Agouti amarillo* (A^Y). Los genes que predisponen a la obesidad en ratones son los siguientes:

1. **Gen del síndrome de obesidad (*ob*), leptina (*lep*), ubicado en el cromosoma 6.** Pudiera funcionar como parte de una ruta de señal que actúa en la regulación del tamaño de la gota lipídica. Un incremento en el nivel de *Lep* pudiera actuar directa o indirectamente sobre el sistema nervioso central inhibiendo el consumo alimenticio, así como regulando el gasto energético, siendo parte del mecanismo homeostático para mantener la constancia de la masa adiposa.¹⁸ Este gen *lep* del ratón es homólogo del gen de la rata llamado graso (*fat*, *fa*) y corpulento (*cp*).
2. **Síndrome de diabetes (*db*) en el cromosoma 4.** La *db* afecta al gen receptor de leptina (*lepr*)¹⁹⁻²⁰ en el ratón. Su homólogo humano ya ha sido presentado (LEPR). Aparte de su forma como proteína de membrana existe otra forma de proteína, procedente de este mismo gen, que puede ser secretada.
3. **Distrofia del ácido graso.** Lipodistrofia (*fld*) en el cromosoma 12, que afecta al gen de lipina 1 (*Lpin1*);²¹ pudiera ser un gen nuclear poseedor de un homólogo humano con el mismo nombre en el cromosoma 4 humano. La lipina es necesaria para el desarrollo normal del tejido adiposo, y su incrementada expresión, ya sea en el tejido adiposo o en el músculo, promueve obesidad. Sin embargo, la elevada concentración de lipina en el tejido adiposo influye en su capacidad de almacenamiento de grasas, en tanto que los altos niveles de lipina en el músculo actúan como determinantes del gasto energético corporal y de la utilización de las grasas.
4. **Mutación recesiva del gen para carboxipeptidasa E (*cpe*).** Causa el síndrome graso (*fat*) presente en el cromosoma murino número 8. Aquí, los defectos del gen *cpe* son la causa del fenotipo graso. Ratones homocigotos para esta mutación desarrollan obesidad e hiperglucemia, que pueden ser suprimidas mediante tratamiento con insulina exógena. La *cpe* remueve a la arginina o la lisina C-terminal residual que permanece después de la rotura de la endoproteasa inicial durante el procesamiento de prohormonas, y así procesa a la proinsulina. La localización subcelular de la proteína resultante *cpe* se halla en los gránulos secretorios de los islotes pancreáticos, la glándula suprarrenal, la hipófisis y el cerebro.²² El gen homólogo en humanos (CPE) se encuentra en el cromosoma 4.
5. **Gen del receptor de colecistocinina (*cck*) del tipo A (*cckar*).** Causa el síndrome *Oleft*, presente en el cromosoma 5. *Cckar* es el mediador del crecimiento pancreático y de la secreción enzimática, así como de la contracción del músculo liso

de la vesícula biliar y del estómago. Posee afinidad 1,000 veces mayor para colecistocinina que para gastrina. Cckar modula el consumo de alimentos y el comportamiento inducido por dopamina en el sistema nervioso central (SNC) y el periférico. La acción de este receptor puede ser mediada por su asociación con las proteínas G que activan al sistema del segundo mensajero, fosfatidilinositol cálcico. En respuesta al estímulo por nutrientes, el intestino proximal libera colecistocinina (cck), la cual inhibe la ingesta en una vía dependiente de los receptores cckar, actuando a través de las fibras vagales aferentes, o directo sobre el SNC a través de la sangre. Cckar es una proteína integral de membrana.²³⁻²⁴ Su homólogo humano (CCKAR) se encuentra en el cromosoma 4.

6. **Fenotipo pequeño (*little*).** Se debe a una mutación recesiva en el gen para la hormona del crecimiento (GH) en el cromosoma 11. Desempeña una función importante en el control del crecimiento. La principal consiste en estimular el crecimiento del cuerpo mediante su estimulación sobre el hígado y otros tejidos para que secreten *igf-1*. La GH estimula tanto la diferenciación como la proliferación de los mioblastos; asimismo, fomenta la absorción de aminoácidos y la síntesis de proteínas en el músculo y en otros tejidos. La GH es una proteína de secreción que pertenece a la familia de la somatotropina/prolactina.²⁵ Su equivalente humano se encuentra en el cromosoma 8.
7. **Mutación causante del fenotipo regordete** (del inglés: *tubby*; su gen es *tub*). Se halla en el cromosoma murino número 7. El gen *tub* también se llama proteína de señal a insulina. La mutación en este gen causa obesidad desde el comienzo del estado animal adulto, así como resistencia a insulina, degeneración de retina y pérdida neurosensorial del sentido del oído. *Tub* se localiza en la membrana plasmática mediante enlace a fosfatidilinositol 4,5-bifosfato, a través de su dominio carboxilo terminal, y funciona en la transducción de señal a partir de los receptores acoplados a la proteína G heterotrimérica. Se implica que los dominios *tubby* son semejantes a los factores fosforilados de unión a fosfatidilinositol.²⁶⁻²⁸ Su homólogo humano (TUB) se encuentra en el cromosoma 11.
8. **Mutación *Mahogany (Mg)* en el gen *atractina (atrn)*.** Se halla en el cromosoma 2. La *atractina* participa en el agrupamiento celular de la respuesta inmune inicial e inflamatoria, y pudiera regular la actividad quimiotáctica de las quimiocinas (*chemokines*). Pudiera desempeñar un papel en las rutas de señalamiento de melanocortina que regulan tanto la homeostasis energética como el color del pelo. Es un receptor de baja afinidad con la proteína de Agouti (deducido por similaridad). La *atrn* se expresa y se secreta en linfocitos T activados. La activación de los leucocitos periféricos sanguíneos con fitohemaglutinina induce alta expresión de su isoforma de membrana, seguida por la isoforma de excreción.²⁹⁻³⁰ Su homólogo humano (ATRN) se encuentra en el cromosoma 20.
9. **Mutación mahoganoide (*md*) en el gen *mgm1* ubicado en el cromosoma 16.** *Mgm1* produce una mutación en el color de la piel del ratón cuyo fenotipo pigmentario e interacciones genéticas se asemejan a las características de la mutación *Mahogany*, previamente vista, debida a la mutación en *atractina*. Los animales portadores del alelo original, *md*, sintetizan pequeñas cantidades del pigmento amarillo en sus flancos y vientre. La mutación produce una vacuolación predominante en la materia gris del cerebro y se asocia a la pérdida neuronal, preservando la arquitectura del tejido. La pérdida parcial de la función de este gene causa reducción del pigmento amarillo en el

alelo *md*, en tanto que la pérdida completa de su función da lugar a la ausencia del pigmento amarillo, así como la neurodegeneración debida al alelo mutante llamado *md(Nc)*; en este caso, la degeneración cerebral se asemeja a la encefalopatía espongiiforme inducida por priones. Sin embargo, aquí no se observa la acumulación de la isoforma resistente a proteasa PrP-Sc.³¹ Su homólogo humano se llama mahoganina en forma de anillo (en inglés "*ring finger*") número 1 (MGRN1), ubicada también en el cromosoma 16.

- 10. La única mutación que es dominante y que conduce a obesidad en ratones se llama *Agouti amarillo (A^y, Agouti yellow)* y se localiza en el cromosoma 2.** El gen *agouti* codifica para una molécula de señal paracrina y hace que los melanocitos del folículo del pelo sintetizen feomelanina, un pigmento amarillo, en vez del pigmento común negro o café llamado eumelanina. Los efectos pleiotrópicos de la expresión constitutiva del gen del ratón incluyen la obesidad del estado adulto, una creciente susceptibilidad a tumores e infertilidad prematura. Su contraparte humana se encuentra en el cromosoma 20 y se llama proteína de señal *agouti* (ASIP). El gen humano codifica para una proteína de secreción que tal vez: 1) afectara la calidad de la pigmentación del pelo; su expresión en compartimientos particulares en el desarrollo podría influir tanto en la pigmentación del pelo como en la de la piel; 2) actuara como antagonista farmacológico de la hormona estimulante alfa del melanocito; 3) tuviera una función en aspectos neuroendocrinos de la acción de melanocortina, y 4) desempeñara un papel funcional en la regulación del metabolismo lipídico en adipocitos. Pudiera también participar en los aspectos neuroendocrinos de la acción de la melanocortina. Asip es una proteína de secreción expresada en el tejido adiposo, testículos, ovario y corazón.³²⁻³⁴

MODELOS DE RATONES CON GENES DELIBERADAMENTE REPRIMIDOS (*KNOCK-OUT, KO*,⁷¹)

En el caso de genes relacionados directa o indirectamente con la obesidad, que han sido destruidos o reprimidos en ratones de laboratorio, se tienen los siguientes:

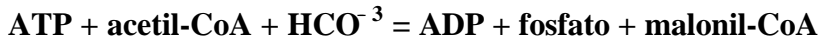
- 1. CoA desaturasa de estearol (Scd1), cromosoma 19.**³⁹ Componente terminal del sistema microsómico del hígado que utiliza O₂ y electrones a partir del citocromo b5 reducido para catalizar la inserción de un doble enlace en el espectro de los sustratos de acil-CoA grasa, incluyendo palmitol-CoA y estearol-CoA. Scd1 es una proteína integral de membrana. La ecuación de su función es la siguiente:



Scd1 necesita al hierro como cofactor y posee una vida media de cuatro horas. De este gen en particular ya se había informado previamente una línea de ratones mutante natural con ciertas deficiencias.⁴⁰ En la figura 5-3 se muestra la ubicación de los genes *scd1* y *scd2* que experimentaron reducción de su expresión en el tejido adiposo del ratón *knock-out* para perilipina.^{2,36}

- 2. Acetil-CoA carboxilasa 2 (*acacb*), cromosoma 12.**⁴¹ *Acacb* pudiera estar implicada principalmente en proveer malonil-CoA, en la regulación de la oxidación de ácidos

grasos, o en ambos casos. Esta proteína lleva a cabo tres funciones acarreadoras: de carboxil biotina, de biotina carboxilasa y de carboxil transferasa. Acacb es una proteína citoplásmica que pudiera estar asociada a membranas. La ecuación de su función es la siguiente:



El cofactor para acacb es biotina. Acacb pudiera participar en la biosíntesis de ácidos grasos de cadena larga y es predominantemente expresada en corazón, músculo e hígado.

3. **Perilipina (*plin*), cromosoma 15, modulador del metabolismo lipídico en los adipocitos.**^{2,35-38} Rodea a las grandes gotas de almacenamiento lipídico para evitar que sean catabolizadas por la lipasa sensible a hormonas (Hsl). La ausencia de perilipina resulta en un fenotipo antiobesidad. Perilipina es uno de los principales sustratos de la proteína cinasa dependiente de cAMP en los adipocitos. Hsl es el otro sustrato de esa cinasa, pero ante su acción recibe un efecto opuesto en comparación con perilipina. Cuando la perilipina se encuentra fosforilada, Hsl es capaz de penetrar y comenzar a degradar a la gota lipídica; en cambio, cuando se encuentra desfosforilada, perilipina inhibe su lipólisis, actuando como barrera protectora de la gota lipídica (fig. 5-2). En la figura 5-3 se observa el perfil de expresión genética del tejido adiposo blanco de ratones sin perilipina.
4. **Receptor de andrógeno (*ar*), cromosoma X.**⁴² Es una proteína que lleva a cabo su función principal en el núcleo celular. Ar es un factor de transcripción que es activado por la hormona esteroidea. Ar está compuesto de tres dominios: un dominio modulador N-terminal, un dominio de unión al DNA y un dominio C-terminal de unión esteroidea. Una vez que se le ha anexado el ligando hormonal, el receptor se disocia de sus proteínas accesorias, se transloca al núcleo, se dimeriza y estimula la transcripción de los genes que responden a los andrógenos. Las hormonas esteroideas y sus receptores participan en la regulación de la expresión genética en eucariotes y afectan la proliferación celular, así como la diferenciación en los tejidos que son su objetivo. En ausencia del ligando, los receptores de la hormona esteroidea se piensa que están débilmente asociados a componentes nucleares; la unión de la hormona incrementa en gran medida la afinidad al receptor. El complejo hormona-receptor parece reconocer secuencias específicas de DNA justo antes de los sitios de inicio de transcripción.
5. **Receptor 3 de bombesina (*brs3*), cromosoma X.**⁴³ Este receptor comienza a actuar cuando se asocia a las proteínas G que activan un segundo sistema mensajero de fosfatidilinositol-calcio. Brs3 es una proteína integral de membrana que se encuentra principalmente en las células germinales de los testículos, influyendo la división de la célula espermática, su maduración, su función, o todos éstos. Pertenece a la familia de receptores 1 acoplados a la proteína G. Los ratones carentes de Brs3 desarrollaron ligera obesidad asociada a hipertensión con daño en el metabolismo de la glucosa, reducido índice metabólico, incrementada eficiencia alimenticia e hiperfagia. Esto sugiere que Brs3 es necesario para la regulación de procesos endocrinos, para el metabolismo responsable del balance energético y la adiposidad.

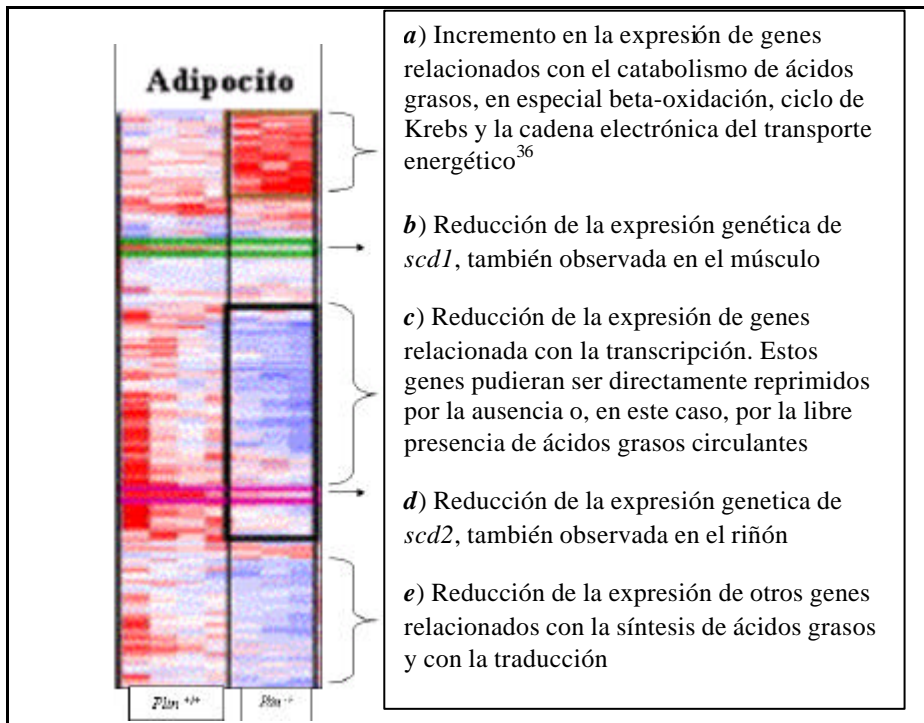


Fig. 5-3. Agrupamientos jerárquicos de la expresión genética en el tejido adiposo blanco del ratón sin perilipina. Los genes metabólicos que experimentaron incremento en su expresión se agruparon en forma numérica a sí mismos en el rectángulo superior (a). Los genes relacionados con la transcripción que experimentaron reducción de su expresión aparecieron agrupados en el rectángulo siguiente (c). El gen para la Co-A desaturasa 1 de estearol (*scd1*) se indica en el rectángulo (b), en tanto que el gen para la Co-A desaturasa 2 de estearol (*scd2*) se observa en el rectángulo (d). Otros genes con reducida expresión fueron los relacionados con la síntesis de ácidos grasos y con la traducción (e). El color rojo (oscuro) dentro de una celda representa genes con incremento de su expresión, y celdas de color azul (claro) representan genes con reducida expresión. Los agrupamientos se llevaron a cabo automáticamente mediante la fórmula matemática del programa *dChip* V.1.2 (ref. 90). (*Plin^{+/+}*, ratón normal; *Plin^{-/-}*, ratón sin perilipina. (Figura modificada de la referencia 2.)

6. **Proteína estimulante de acilación (*asp*), en el cromosoma 19.**⁴⁴ Otro nombre que recibe esta subproteína es el de factor del complemento número 3 (*c3*). C3 desempeña un papel central en la activación del sistema del complemento. C3 es procesada por la convertasa de c3, que es una reacción central tanto en las rutas del complemento clásicas como en las alternas. Los ratones deficientes de c3 presentaron reducida grasa corporal y disminución de leptina, debido a que la proteína estimulante de acilación (*Asp*) es un producto de la ruptura y modificación de c3, específico de adipositos; la regulación del almacenamiento energético mediada por *Asp* influye en el gasto energético y el balance metabólico.
7. **Cebps.** Incrementador (*enhancer*) CCAAT de unión a proteína alfa (*cebpa*), cromosoma 19 (45-46) y el incrementador (*enhancer*) CCAAT de unión a proteína beta (*cebpb*), cromosoma 20.⁴⁷ Tanto la proteína *cebpa* como la proteína *cebpb* desempeñan una

función nuclear y pudieran ser necesarias para la expresión de productos genéticos mediadores de la migración celular. Entre las secuencias de DNA a las que estas proteínas se unen con alta afinidad se encuentra un sitio conservado dentro del promotor de su gen; se unen al DNA como dímeros y pueden formar heterodímeros estables. Pertenecen a la familia B-Zip (*bzip*) y a la subfamilia de *cebpb*.

8. **Receptor muscarínico colinérgico M3 (*chrm3*), cromosoma 1.**⁴⁸ El receptor muscarínico de acetilcolina es el mediador de varias respuestas celulares, incluyendo la inhibición de la adenilato ciclasa, el desdoblamiento de fosfoinosítidos y la modulación de los canales de potasio mediante la acción de las proteínas G. Su efecto transductor primario es el recambio del fósforo inorgánico (P_i). Es una proteína integral de membrana que pertenece a la familia de receptores 1 acoplados a la proteína G. Los ratones deficientes de *Chrm3* manifestaron disminución del consumo de alimentos, reducción de su masa corporal y de sus depósitos grasos periféricos, así como muy bajos niveles de leptina e insulina.
9. **Aromatasa de transferasa (*cyp19*), cromosoma 15,**⁴⁹ **también llamada sintetasa de estrógeno.** *Cyp19* es una enzima del citocromo P450 que cataliza la formación de estrógenos aromáticos (C₁₈) a partir de los andrógenos (C₁₉). Esta función es específica de tejido, lo cual se determina, al menos en parte, mediante el uso alternativo de promotores que a su vez son específicos de tejido. Por ejemplo, el promotor distal es responsable de su expresión sólo en placenta, en tanto que el promotor proximal, que regula su expresión a través de una ruta de señal dependiente de cAMP, es responsable de su expresión en las gónadas. Los patrones en la distribución de grasa entre machos y hembras, claramente diferentes (androideo y ginoideo), sugieren una función diferencial para los esteroides sexuales. El estrógeno producido por esta enzima posee funciones fisiológicas, no sólo como hormona esteroidea sexual, sino también en el crecimiento y diferenciación, incluyendo al tejido adiposo. *Cyp19* es una aromatasa que se expresa en el tejido adiposo, cerebro, placenta y testículos. En el ratón macho, se piensa que sus estrógenos se forman inicialmente por aromatización de precursores plasmáticos en el tejido adiposo.
10. **Acil-CoA diacilglicerol aciltrans-ferasa (*dgat1*), cromosoma 8.**⁵⁰ Es una proteína integral de membrana ubicada en el retículo endoplásmico. Desempeña una función central en el metabolismo de los lípidos que son diacilglicerol celulares. *Dgat1* cataliza el paso terminal de la síntesis de triacilglicerol mediante el uso de sustratos de diacilglicerol y de acil-CoA graso. Su actividad catalítica se resume en la siguiente ecuación:



Dgat1 pertenece a la familia de aciltransferasas ligadas a membrana y a la subfamilia de la esterol-O aciltransferasa.

11. **Receptor de dopamina D1 (*drd1*), cromosoma 5.**⁵¹ Los receptores de dopamina D1 modulan las funciones mediadas por los receptores de glutamato mediante interacciones directas de proteína a proteína. El gen *drd1* humano carece de intrones. La modulación farmacológica de la ruta de señal del D1 puede producir cambios con efectos a largo plazo en los circuitos funcionales subyacentes en el proceso de memorización.

12. **Proteína 1 de unión al factor eucariótico de iniciación de traducción 4E (*eif4ebp1*), cromosoma 8,**⁵² también conocida como **4ebp1**. En la rata, Eif4ebp1 junto con S6k1 alfa-II y Eif4e fueron los mediadores del control del tamaño celular. El tratamiento con insulina de las células adiposas incrementó la fosforilación de la proteína 4ebp1, reduciendo la interacción de 4ebp1 con eif4e. Dicha disociación pudiera ser la responsable del incremento en la actividad de traducción del tejido adiposo después de ser tratadas con insulina. 4ebp1 y 4ebp2 parecen ser reguladores negativos del crecimiento celular. 4ebp1 se expresa en la mayor parte de los tejidos, con sus más altos niveles en tejido adiposo, páncreas, y músculo.
13. **Proteína 4 de unión a ácidos grasos (*fabp4*), cromosoma 8.**⁵³ Es una proteína de transporte lipídico en los adipocitos que se une tanto a los ácidos grasos de cadena larga como al ácido retinoico. Las proteínas de unión a los ácidos grasos son pequeñas proteínas citoplásmicas expresadas de una forma que es altamente específica de tejido.
14. **Receptor hormonal foliculoestimulante (*fshr*), cromosoma 2.**⁵⁴ Fshr es una proteína integral de membrana, receptor de la hormona lutropino-coriogonadotrópica. La actividad de este receptor se encuentra mediada por las proteínas G que también activan a la adenilato ciclasa.
15. **Receptor 24 acoplado a proteína G (*gpr24*), cromosoma 22.**⁵⁵ Receptor de somatostatina 14 y 28, también llamado receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (Mch1r). Su ratón *knock-out* presentó peso corporal normal con poca grasa, siendo hiperfágico, por lo que su apariencia delgada resultó como consecuencia de hiperactividad y de un metabolismo alterado. Por lo tanto, se concluye que Gpr24 participa en la homeostasis de energía usando diversos mecanismos, tanto sobre la actividad locomotora, como el metabolismo, el apetito y la función neuroendocrina. Borowsky y colaboradores¹²⁴ mostraron que el antagonista Snap-7941 redujo de manera espectacular el consumo de alimentos, así como efectos similares a los de los antidepresivos clínicamente usados, como los ansiolíticos, en tres modelos animales de depresión/ansiedad: ratas en natación forzada, ratas en saturada interacción social, y cobayos bajo separación maternal con vocalización distante. Ese antagonista pudiera ser útil no sólo para el manejo de la obesidad, sino también en el tratamiento de depresión, ansiedad, o ambas.
16. **Hipocretina, también llamada orexina (*hcrt*), cromosoma 17.**⁵⁶ Neuropeptido que desempeña una función significativa en la regulación de la ingesta alimenticia y de los estados del dormir y del despertar, tal vez mediante la coordinación de las complejas respuestas fisiológicas y del comportamiento. También pudiera participar en las funciones homeostáticas complementarias, como la regulación del metabolismo energético, la función autonómica, el balance hormonal y la regulación de los fluidos corporales. Esta proteína se asocia al retículo endoplásmico rugoso, así como por similitud a las largas vesículas granulares citoplásmicas.
17. **Componente incrementante (*enhancesome*) *hmgic* (también llamado *hmg2*), cromosoma 12.**⁵⁷ Gen implicado en la regulación de la transcripción. Se expresa de manera predominante durante la embriogénesis. En lipomas se encuentra en fusión con otros componentes. Esta proteína es regulada mediante fosforilación dependiente del ciclo celular, la que altera su afinidad al DNA. Ratones con deficiencia parcial o total de Hmgic resistieron a la obesidad inducida por la dieta debido a su deficiencia de leptina.

Hmgic pudiera ser un sitio específico en los adipocitos para el tratamiento de la obesidad.

18. **Receptor de la histamina H1 (*hrh1*), cromosoma 3.**⁵⁸ Gen que codifica para un receptor acoplado a la proteína G, mediador de diversas acciones neuronales y periféricas de histamina, la cual es un mensajero ubicuo liberado, entre otras células, por las neuronas mismas. *Hrh1* se expresa en varios tejidos periféricos, como el músculo liso y las neuronas del cerebro, donde la histamina pudiera estar implicada en el control del estado de alerta, del estado de ánimo, y de la secreción hormonal. Los ratones que carecen de *hrh1* tienen más bajos niveles de interferón gamma que los del tipo silvestre, en tanto que lo opuesto sucede con los carentes de *hrh2*.
19. **Molécula de adhesión intercelular 1 (*cam1*), cromosoma 19.**⁵⁹ También llamada miembro 0 de la familia de histonas H1. Es un ligando para las proteínas de adhesión de los leucocitos, como la integrina alfa-1/beta-2, y es una proteína de membrana del tipo I. Se expresa normalmente a bajos niveles en subpoblaciones de linfocitos, macrófagos y de células endoteliales, pero puede ser deliberadamente inducida a una alta expresión en estas células, así como en fibroblastos y células epiteliales. Pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y a la familia "*icam*". Contiene cinco dominios del tipo inmunoglobulina c2.
20. **Receptor antagonista de interleucina 1 (*IL-1rn*), cromosoma 2.**⁶⁰ Proteína que se une a los receptores de interleucina-1 (IL-1) bloqueando la unión de IL-1 alfa y beta, neutralizando la actividad biológica de estas dos citocinas, tanto en las respuestas inmunes como inflamatorias fisiológicas o fisiopatológicas. *IL-1rn* fue la primera citocina o molécula del tipo hormonal presente en forma natural que funciona como antagonista específico de receptores. Sus niveles se encuentran elevados en la sangre de pacientes con infecciones diversas y bajo condiciones inmunotraumáticas.
21. **Interleucina-6 (*IL-6*), cromosoma 7.**⁶¹ Proteína secretada, citocina con una amplia variedad de funciones biológicas que tiene función esencial en la diferenciación final de las células beta cuando se transforman en células secretoras de inmunoglobulinas. Es producida por diferentes tipos celulares que incluyen células del sistema inmune, células endoteliales, fibroblastos, miocitos y tejido adiposo. *IL-6* participa en las respuestas inflamatorias y de estrés. La concentración plasmática de *IL-6* es proporcional a la cantidad de tejido adiposo e induce el crecimiento del mieloma y del plasmacitoma, así como la diferenciación de las células nerviosas. En los hepatocitos induce reactantes de fase aguda. Recientemente se ha visto que la concentración circulante de *IL-6* se relaciona con la acción de la insulina y con el desarrollo de *diabetes mellitus* tipo 2.
22. **Proteína 1 que interactúa con la proteincinasa 8 activada por mitógeno (*mapk8ip1*), cromosoma 11.**⁶² También llamada proteína 1 que interactúa con *Jnk*. Aquí, el ratón *knock-out* fue viable y fértil, así como resistente a la obesidad inducida por la dieta y con reducida resistencia a insulina.
23. **Metalotioneínas I y II (*mt1a*, *mt1b*), cromosoma 16.**⁶³ Poseen alto contenido de residuos de cisteína que se unen a varios metales pesados. Estas proteínas son transcripcionalmente reguladas, tanto por metales pesados como por glucocorticoides.

24. Factor de transcripción neural 2 (*nhlh2*), cromosoma 1.⁶⁴ Pudiera servir como proteína de unión al DNA, y también participar en el control de la determinación del tipo celular, posiblemente dentro del sistema nervioso en desarrollo.

Otros genes en esta categoría "knock-out" que se enumeran para revisión personal son los siguientes:

25. Receptor "orphan" relacionado con estrógeno alfa (*erra*), cromosoma 19.⁷²

26. Proteincinasa A RIIb (*prkab2*), cromosoma 1.⁶⁵

27. Proteína tirosina fosfatasa del tipo no receptor 1 (*ptpn1*), cromosoma 20.⁶⁶

28. Proteína de secreción ácida rica en cisteína, osteonectina (*sparc*), cromosoma 5.⁶⁷

29. Transductor de señal y activador de transcripción 5 (*stat5a*), cromosoma 17.⁶⁸

30. Proteína neural expresada (*vgf*), cromosoma 7.⁶⁹

31. Hormona del crecimiento, factor de señal de crecimiento número 1 del tipo insulina (*gf1*), cromosoma 10. Muchos de los ratones carentes de esta proteína experimentan muerte neonatal.⁷⁰⁻⁷¹

OTROS GENES QUE PARTICIPAN EN EL BINOMIO OBESIDAD/ANTI OBESIDAD

- I. **Proteína desacopladora 2 (*ucp2*).** Pensando que la manipulación de la termogénesis pudiera ser una estrategia efectiva en contra de la obesidad, se descubrió que en el modelo animal de diabetes inducida por obesidad (*ob/ob*), al eliminar el gen *ucp2* se restauró la secreción de insulina y se redujeron los niveles de glucemia.^{92,93}
- II. **Receptores activados de proliferadores peroxisomales (*ppar*).** Aquí se destaca en especial el Ppar-gamma. Una de las sorpresas terapéuticas ha sido el descubrimiento de que los agonistas de receptores Ppar-gamma son capaces de reducir la resistencia a insulina y modular la generación de nuevos adipocitos. Actualmente se conocen dos de sus agonistas usados en la clínica: *rosiglitazona* y *pioglitazona*, ambos eficaces en la reducción de resistencia a insulina y de las concentraciones plasmáticas de glucosa, con un discreto aumento en el peso corporal. Ambas sustancias provocan la remodelación del tejido graso mediante aumento de la concentración de nuevos adipocitos. Ese descubrimiento ha originado la generación de otras moléculas con efectos sobre el receptor del Ppar causantes de cambios de peso.⁹⁴⁻⁹⁶
- III. **Receptores beta adrenérgicos (*adrb*).** Los genes implicados en la regulación de la función de las catecolaminas pudieran ser de especial importancia en contra de la obesidad humana debido al papel central que tienen en el gasto energético, ya sea como hormonas o como neurotransmisores. Esta regulación es afectada en parte por estimulación de la movilización de lípidos mediante la lipólisis de células adiposas. Los ratones carentes de estos receptores¹⁻³ tuvieron un índice metabólico reducido y fueron ligeramente obesos; bajo una dieta alta en grasas desarrollaron obesidad extrema debida al fracaso en su termogénesis.⁹⁷
- IV. **Factor neurotrófico ciliar (*cntf*).** Redujo los fenotipos relacionados con obesidad en el ratón *db/db*, carente del receptor de leptina funcional, así como en ratones con

obesidad inducida por la dieta, parcialmente resistentes a leptina. La identificación de este mecanismo de antiobesidad mediado por citocinas, que actúa independiente del sistema de la leptina y también es diferente del sistema de interleucina-1, pudiera ayudar en el desarrollo de estrategias para el tratamiento de la obesidad asociado a resistencia a leptina.⁹⁸⁻⁹⁹

En el caso de genes relacionados con la obesidad añadidos a ratones de laboratorio procedentes de otro organismo (p. ej.: genes humanos), se tiene a los ratones transgénicos:

1. **Transcrito homólogo al relacionado con *agouti* (*agrt*, *art*).** Su proteína parecida, la hipotalámica relacionada con *agouti* (*agrp*), regula el peso corporal a través de receptores centrales de melanocortina. La expresión ubicua del gen humano *AGRP* en ratones transgénicos resultó en obesidad, hiperinsulinemia, hiperglucemia y longitud corporal incrementada, pero no tuvo efectos sobre la pigmentación. Ya que el *agrt* es regulado por leptina, se piensa que *agrt* a su vez es un regulador endógeno de las neuronas melanocortinérgicas del cerebro. Se descubrió que aun la expresión ectópica de la proteína *agouti* produce obesidad, imitando la acción normal de la proteína *agrt* en el hipotálamo.⁹¹

Otros genes en esta categoría que se enumeran para revisión personal son:

2. Regulador del factor de transcripción B-Zip (*batf*), 14q24.3.⁷⁴
3. Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (*ghrh*), 20q11.2.⁷⁵
4. Glicerol fosfato deshidrogenasa alfa (*gpd1*), 12q13.2.⁷⁶
5. Huntingtina (*hd*), 4p16.3.⁷⁷
6. Hidroxiesteroide (11-beta) deshidrogenasa 1 (*hsd11b1*), 1q32-q41.⁷⁸
7. Hormona luteinizante polipéptido beta (*lhb*), 19q13.32.⁷⁹
8. Apolipoproteína C1 (*apoc1*), 19q13.2.⁷³
9. Polipéptido pancreático (*ppy*), 17q21.⁸²
10. Proteincinasa C theta (*prkcq*), 10p15.1.⁸³
11. Sindecán 1 (*sdc1*), 2p24.1.⁸⁴
12. Transportador I del ácido gamma-aminobutírico (*slc6a1*), 3p25-p24.⁸⁵
13. Proteína de unión al elemento regulador de colesterol (*srebp-1c/1a*), 17p11.2.⁸⁶⁻⁸⁷
14. Factor de crecimiento transformante beta 1 (*tgfb1*), 19q13.31.⁸⁸
15. Síndrome de Smith-Magenis, [con dos variantes, una deleción y una duplicación, respectivamente: del(17)(p11.2) y dup(17)(p11.2)(p11.2)], 17p11.2.⁸⁹

TRATAMIENTOS POTENCIALES ANTIPOBESIDAD

Después del descubrimiento de la leptina en 1994, se pensó que modular su secreción podría conducir a un potente tratamiento antiobesidad; sin embargo, en la actualidad se sabe que la leptina es eficaz sólo para contados pacientes que la presentan defectuosa. Su descubrimiento ha estimulado el estudio de la manera en que el cerebro responde e integra las señales centrales y periféricas implicadas en el mantenimiento de la homeostasis energética, y de cómo la disrupción de estos mecanismos de señal puede manifestarse en

obesidad. Ahora se sabe que tanto la leptina como la melanocortina y la grelina actúan emitiendo señales al sistema nervioso central.¹⁰⁴

Por lo pronto, podemos decir que las bases genéticas de la obesidad son bastante complejas, ya que cada componente del balance energético tiene alta probabilidad de implicar a un gran número de genes que pudieran causar diversos tipos de obesidad, es decir, que tal vez fuesen poseedores de una heredabilidad poligénica. Algunos nuevos y prometedores puntos de ataque contra la obesidad para el desarrollo de tratamientos farmacológicos son los siguientes: 1) incremento en la actividad de los factores de saciedad (Cck-8, Gpl-1, y 5-Ht que actúan sobre los receptores 5-Ht(2c), Acth, y la hormona estimulante de los melanocitos alfa Msh); 2) inhibición de agentes orexigénicos (NpY, Mch, galanina); 3) enfoque en la termogénesis (agonistas beta(3)-adrenérgicos y proteínas desacopladoras Ucp); 4) enfoque en la absorción de grasas, y 5) otros enfoques en los neuropéptidos.¹⁰⁵

Más recientemente se ha ampliado la lista, pensando en que los agentes antiobesidad no sólo deben reducir grasas (adiposidad), sino que también deben actuar sobre la disfunción grasa (adiposopatía). Entre prospectos adicionales antiobesidad, Bays pensó en los siguientes.¹⁰⁶

- A. **Leptina/insulina/rutas del sistema nervioso central.** Incluye análogos de leptina, promotores del receptor de leptina, transportadores de leptina, factor neurotrópico ciliar (axoquina), neuropéptido Y, antagonistas del péptido relacionado con *agouti*, promotores reguladores de la transcripción de proopiomelanocortina, cocaína y anfetamina. Asimismo, análogos de la hormona estimulante del melanocito alfa, agonistas del receptor 4 de melanocortina, y agentes que afectan al metabolismo, a la actividad de la insulina, o ambos, los cuales incluyen a los inhibidores de la proteína tirosinofosfatasa-1B, antagonistas del receptor de PPAR-gamma, antes mencionado, a la bromocriptina de corta acción (*ergoset*), a los agonistas de somatostatina (*octreótido*) y de adiponectina.
- B. **Aquellos que actúan sobre el sistema nervioso central,** como los neurotransmisores y canales iónicos neurales, incluyendo antidepresivos (*bupropion*), agonistas selectivos del receptor 2c de serotonina, agentes anticonvulsivos (*topiramato*, *zonisamida*), algunos antagonistas de dopamina, y antagonistas del receptor canabinoide 1 (*rimonabant*).
- C. **Agentes de la ruta gastrointestinal-neural,** incluyendo los que incrementan la actividad de la colecistocinina, del péptido 1 semejante al glucagon (como extendina 4, liraglutido, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV), de la proteína YY3-36 (péptido PYY). Aquí también cabe incluir con ciertas dudas, por revisar más adelante, la disminución de la actividad de la grelina, así como análogos de la amilina (*pramlintide*).
- D. **Agentes que pudieran incrementar el índice metabólico en reposo** (estimulantes beta-3 o agonistas selectivos, homólogos de proteínas desacopladoras Ucp, y agonistas del receptor de la tiroides).
- E. Otros, incluyendo antagonistas de la hormona concentrante de melanina, análogos del fitostanol, aceites funcionales, P57, inhibidores de amilasa, fragmentos de la hormona de crecimiento, análogos sintéticos del sulfato de deshidroepiandrosterona, antagonistas de la hidroxisterol deshidrogenasa 11B de actividad tipo 1, presente en adipocitos. Así también, agonistas de la hormona liberadora de corticotropina, inhibidores de la síntesis de ácidos grasos, inhibidores de carboxipeptidasa, las indanonas e indanoles, aminosteroles y otros inhibidores de la lipasa gastrointestinal (*Ati962*).

Debido a estas múltiples rutas que influyen en el balance energético, es probable que las terapias del futuro se enfoquen en más de un sistema de control.¹⁰⁷

Al extender los tratamientos potenciales antiobesidad, se citan los siguientes:

1. **Proteína transportadora de ácidos grasos número 4 (*fatp4*, *slc27a4*).** Se expresa en altas concentraciones en el lado apical de los enterocitos maduros en el intestino delgado. La sobreexpresión de *fatp4* en 293 células facilitó la toma de ácidos grasos de cadena larga con la misma especificidad que la que se presentó en enterocitos. La reducción de la expresión de *fatp4* en los enterocitos primarios mediante oligonucleótidos antisentido inhibió la toma de ácidos grasos en 50%. Esto sugiere que *fatp4* es la principal proteína transportadora de ácidos grasos en enterocitos y pudiera llegar a ser un novedoso sitio de tratamiento antiobesidad.¹⁰⁰
2. **Receptor del polipéptido inhibidor gástrico (*gipr*),** también llamado receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa. La secreción del polipéptido inhibidor gástrico (Gip) es una hormona duodenal inducida en primer término por absorción de la grasa ingerida. Los ratones *gipr*^{-/-} bajo dietas altas en grasa mostraron resistencia a la obesidad y a la diabetes, además de que tuvieron bajo cociente respiratorio al tiempo que usaron las grasas como su sustrato energético preferido. Gip y su receptor Gipr son, por lo tanto, otros dos sitios potenciales para futuros fármacos antiobesidad y antidiabetes.¹⁰¹⁻¹⁰²
3. **Péptidos relacionados con el factor liberador de corticotropina (*crf*).** Participan en numerosas acciones fisiológicas y del comportamiento, incluyendo la activación del eje hipofisis-suprarrenal, la estimulación de los comportamientos relacionados con ansiedad y la modulación de las funciones cardiovascular y gastrointestinal. Son capaces de fuertes efectos anorécticos y termogénicos, lo que promueve un perfil energético negativo una vez que son activados, por lo que también pudieran ser sitios potenciales para el tratamiento farmacológico de la obesidad.¹⁰³
4. **Glp-1 y sus análogos.** Los análogos de GLP-1 o los inhibidores de su degradación se han considerado como un posible tratamiento futuro para la diabetes mellitus tipo 2 asociada a obesidad, pues a la vez que mejoran la captación de glucosa por parte de tejidos periféricos, mantienen la plasticidad celular del islote pancreático, lo que provoca una sensación de plenitud gástrica con la subsecuente pérdida de apetito. Esto ha sido explorado con la idea de modificar las características moleculares de GLP1 para lograr un efecto antiobesidad más potente.
5. **Función de la histamina.** Incluye el descubrimiento de sus receptores H3 presinápticos y la identificación de sus ligandos; nuevos resultados farmacológicos sugieren un papel potencial para los antagonistas de H3, sus agonistas inversos, o ambos, en el control de la alimentación, del apetito y del peso corporal. Las características *in vitro* e *in vivo* de estos componentes apoyan la idea de que alguno de ellos, actualmente bajo investigación preclínica, pudiera tener las propiedades requeridas en la clínica como agente antiobesidad.¹⁰⁸
6. **Hormona concentradora de melanina (*pmch* o *mch*), 12q23.3.**⁸⁰⁻⁸¹ La sobreexpresión de *mch* en ratones transgénicos condujo a obesidad. Por lo tanto, *mch* y los componentes de su ruta de señalamiento también son atractivos como objetivos potenciales en antiobesidad.

- 7. Familia Wnt.** Proteínas de señal secretadas que regulan varios procesos del desarrollo. La activación canónica de la señal Wnt mediante Wnt10b inhibió la diferenciación de preadipocitos *in vitro*.¹⁰⁹ Entonces se construyeron ratones transgénicos en los que Wnt10b se expresa a través del promotor de Fabp4 únicamente en el tejido adiposo, los cuales carecieron de desarrollo en ese tejido. Se observó reducción de 50% de la grasa corporal total y 60% del peso de los almacenes grasos epididimal y perirrenal. Esos ratones fueron resistentes a la acumulación de tejido adiposo cuando se les proporcionó una dieta rica en grasas, además de que fueron más tolerantes a glucosa así como sensibles a insulina, sin presentar la diabetes debida a lipodistrofia al ser comparados con el tipo silvestre. Las desventajas de los ratones transgénicos Fapb4-Wnt10b es que fueron incapaces de mantener la temperatura corporal cuando se les colocó en un ambiente frío, con inhibición del desarrollo de su tejido adiposo marrón; estos ratones transgénicos ganaron más peso que los controles, aun bajo una dieta normal, principalmente debido al incremento de peso de su piel, que se volvió bastante gruesa. Fue inesperado descubrir que aunque el consumo alimenticio no se alteró en estos ratones transgénicos Wnt10b, su consumo de oxígeno se redujo,¹¹⁰ lo cual es opuesto a lo que se ha observado en el ratón *knock-out* con perilipina.^{2,36}
- 8. Grelina, una hormona peptídica acilada**, descubierta en 1999. Es un agente endocrino gástrico circulante en el torrente sanguíneo que pareciera ser el único inductor potente de hambre. La grelina (*ghrelin*) pudiera actuar como factor orexigénico estimulante de las neuronas del hipotálamo (NpY/Agrp) de manera opuesta y competitiva con la leptina. La grelina es capaz de desencadenar apetito insaciable así como obesidad; sus niveles circulantes aumentan en el ayuno. Grelina es una hormona pleiotrópica que involucra a varios tejidos, regulando el balance energético, aparte de otras funciones fisiológicas aún no descubiertas. Se desconocen los mecanismos precisos de acción mediante los cuales la grelina incrementa tanto el consumo de alimentos como la adiposidad. También se desconocen los efectos en la homeostasis energética de la grelina derivada del cerebro, comparados con la grelina derivada del estómago. El bloqueo o neutralización de la acción de la grelina en un principio pareciera ser un sitio de ataque en la antiobesidad; sin embargo, Horvath y colaboradores¹¹¹ consideraron que es bastante posible que los antagonistas de grelina fracasasen en su intento por curar la obesidad debido a la existencia de mecanismos compensatorios, así como posibles efectos indeseables que inesperadamente revelarían su verdadera función biológica, la cual podría incluir mecanismos cardiovasculares, efectos antiproliferativos, más reproducción. Lo mismo se pudiera decir en relación con otros compuestos enfocados en la regulación neuroendocrina del balance energético, como se verá en el ejemplo del NpY, a continuación.
- 9. Neuropéptido Y (NpY)**, presente en el hipotálamo, en donde se cree que juega un papel clave en el control de la ingesta alimenticia. Una aguda administración de NpY en el hipotálamo o en los ventrículos del cerebro conduce a ingesta alimenticia incrementada, en tanto que su administración crónica prolonga los efectos hiperfágicos, lo que conduce al desarrollo de obesidad. Por lo tanto, se ha pensado que los niveles de NpY en el hipotálamo se encuentran temporalmente correlacionados con la ingesta alimenticia, por lo que se encuentran notablemente elevados en respuesta a la depleción energética. Sin embargo, los intentos de demostrar alguna función importante para NpY en el control de la ingesta alimenticia usando modelos de ratones NpY *knock-out*, o usando

oligodesoxinucleótidos NpY antisentido, o aun mediante el uso de anticuerpos anti-NpY, sólo han producido resultados ambiguos. A pesar de eso, muchas compañías farmacéuticas comenzaron la búsqueda de antagonistas de subtipos de receptores del NpY como posibles supresores de apetito y agentes putativos antiobesidad. Se citan por ejemplo los antagonistas del subtipo NpY Y5, los cuales parecían inicialmente prometedores, ya que análogos del NpY con alta selectividad para este receptor estimularon en gran medida el consumo de alimentos. Sin embargo, una vez más, todo intento de inhibir las señales del NpY emitidas a través del receptor NpY Y5, produjo efectos ambiguos sobre el consumo de alimentos. Hasta la fecha se han encontrado miles de antagonistas NpY Y5, los cuales se podrían agrupar en dos categorías: aquellos que afectan el consumo de alimentos y los que no lo hacen. Irónicamente, los compuestos que al parecer inhiben el consumo de alimentos lo hacen mediante su interacción con otros mecanismos no relacionados con el blanco original, el NpY Y5. Así, la evidencia actual sugiere que los antagonistas de NpY que actúan a través del receptor del subtipo NpY Y5 no serán útiles como agentes supresores del apetito, ni como agentes antiobesidad.¹¹²

Cuando el autor escribió este capítulo, apareció un artículo relacionado con las proteínas receptoras del sustrato de insulina (Irs), trabajo que pareció importante mencionar aquí, ya que incluye una metodología novedosa que pudiera ayudar en el propio estudio de la antiobesidad. En muchos casos, la resistencia a insulina en el hígado que desarrolla diabetes mellitus tipo 2 se asocia a expresión reducida de las proteínas Irs-1 e Irs-2. Taniguchi y colaboradores¹¹³ desarrollaron una nueva metodología molecular llamada "**knock-down**", que a diferencia de los modelos *knock-out* sólo inhibe la expresión de genes en tejidos específicos. Esto se logró mediante el desarrollo de una técnica de interferencia usando RNA adenoviral, en la que se usaron RNAs cortos autohíbridos (*shRNAs*) para reducir la expresión de los genes Irs-1, Irs-2, o ambos, en 70 a 80% en el hígado de ratones del tipo silvestre. Los ratones Irs-1 *knock-down* incrementaron sus enzimas gluconeogénicas glucosa-6 fosfatasa y fosfoenolpiruvato carboxicinas, así como un notable incremento del factor 4 nuclear hepático alfa, en tanto que tuvieron una reducción en su expresión de glucocinasa y tendencia al incremento de su glucosa sanguínea. En cambio, los ratones Irs-2 *knock-down* resultaron en incremento de las enzimas lipogénicas Srebp-1c y la sintasa de ácidos grasos (*fas*), así como acumulación incrementada de lípidos hepáticos. La inyección concomitante de *shRNAs* adenovirales, tanto contra Irs-1 como contra Irs-2 resultó en resistencia sistémica a insulina, intolerancia a glucosa y esteatosis hepática. Estas alteraciones en el ratón doble *knock-down* estuvieron asociadas a activación defectuosa de Akt y fosforilación defectuosa de Foxo1. Estos resultados muestran que Irs-1 y Irs-2 tienen una función complementaria en el hígado para el control del metabolismo hepático, estando Irs-1 más estrechamente relacionada con la homeostasis de la glucosa, en tanto que Irs-2 pareciera estar más estrechamente ligada al metabolismo de lípidos. Eso convierte a la proteína Irs-2 en otro sitio potencial de estudio para el tratamiento antiobesidad.

El tejido adiposo en especial posee la capacidad de secretar una gran cantidad de moléculas, tanto con efectos directos sobre la cascada de señalización de la insulina como sobre el sistema fibrinolítico, así como en la adhesión de células endoteliales a la pared vascular.¹¹⁷ En el cuadro 5-1 se pueden notar algunos genes antiinflamatorios inesperados y

genes relacionados con el grupo hem que los autores observan en sus investigaciones experimentales sobre el ratón *knock-out* para perilipina.^{2,36}

Cuadro 5-1. Genes relacionados con leucocitos y con el grupo hem que experimentaron incrementos significativos en el adipocito blanco del ratón *plin*⁺

<i>Gen ID</i>	<i>Nombre del gen o proteína (símbolo)</i>	<i>Cambio</i>
Genes incrementados relacionados con leucocitos		
M31775	Citocromo b-245, polipéptido α (Cyba)	3.06
U90535	Monooxigenasa 5 que contiene flavina (Fmo5)	2.22
U59488	Factor 4 citosólico de neutrófilos, p40phox (Ncf4)	6.71
U12961	NADPH deshidrogenasa, quinona 1 (Nqo1)	3.47
L20315	Gen 1 expresado en macrófagos (Mpeg1)	2.18
L13732	Resistencia natural asociada a macrófagos (Nramp)	2.82
AA616809	Serina proteasa 1 de eosinófilos (Esp-1)	2.27
X06368	Receptor del factor 1 estimulante de colonias (Csf1r)	1.9
M29855	Receptor de factor 2 estimulante de colonias (Csf2rb2)	1.67
L03215	Factor de transcripción Pu1 (Pu.1)	1.82
X93328	F4/80	6.41
M31039	Mac-1 beta	4.71
Genes incrementados relacionados con el grupo hem		
M63245	Sintasa de ácido aminolevulínico δ (Alas)	12.05
M15268	Sintasa de ácido aminolevulínico δ 2 (Alas2)	1.38
X56824	Hemooxigenasa decicladora (<i>decycling</i>) 1 (Ho1)	1.32
V00722	Hemoglobina beta de cadena mayor adulta (Hbb-b1)	1.74
J03023	Cinasa de célula hemopoyética (Hck)	2.88
Y12650	Hemocromatosis (Hfe)	2.27

Se recomienda otra excelente revisión reciente para estudio personal, que incluye sitios antiobesidad y otras moléculas que pudieran estar implicadas y que no se mencionan en este capítulo por falta de espacio.¹¹⁴

También cabe señalar que los inhibidores de fosfatasa han demostrado ser útiles para el tratamiento de la obesidad en diversos modelos de ratones. Dichos agentes parecen actuar fosforilando al Ppar-gamma y generando aumento en la expresión de Ucp-1. Dichos animales aumentan su termogénesis a la vez que pierden el apetito, lo cual sugiere un efecto central.¹¹⁵

La mayor parte de los estudios genéticos aquí presentados sugieren que las señales del sistema de saciedad coexisten unas con otras, ya que la inactivación de unas pudiera determinar la activación de mecanismos compensatorios.^{2,116}

En la base de datos llamada *OMIM* (Herencia Mendeliana Humana en Línea) se pueden apreciar mucho más detalladas descripciones y referencias para cada uno de los genes mencionados aquí, así como sus homólogos en otros organismos.¹¹⁸⁻¹²⁰

PERSPECTIVAS Y CONCLUSIONES

Recientemente se descubrió un número creciente de polimorfismos genéticos que de manera natural revierten a un estado de expresión más saludable que el que se presentaba en la generación anterior.¹²¹ Hasta la fecha se ha comenzado la imitación artificial de dicha

terapia génica natural mediante exitosos experimentos *ex vivo*.¹²² Sin embargo, no será sino hasta que los métodos para estas nuevas tecnologías recombinantes se desarrollen lo suficiente, junto con el recientemente experimento descrito del **knock-down**,¹¹³ que se podrá lograr artificialmente la alteración terapéutica de genes que predisponen a obesidad. Por lo pronto, la única opción disponible es la del desarrollo de una educación masiva mediante programas de salud pública dirigidos tanto a adultos como a jóvenes, con la finalidad de que modifiquen en forma satisfactoria sus hábitos alimenticios, así como sus índices de actividad.¹²³

Entre las nuevas metodologías para prescribir tratamientos personalizados dependientes del sexo y de la constitución genética de cada individuo, en lo futuro serán muy útiles técnicas semejantes a los microarreglos (*microarrays*), tanto de transcritos como de proteínas.^{2,125} Dichas metodologías también ayudarán a describir de mejor manera la identidad y función de los genes y de sus genomas, componentes de un preciso programa biológico semejante a un *software* genético natural y complejo que contribuye a la expresión de salud así como al reprogramado patológico de la vida.

El descubrimiento de genes expresados únicamente en un tejido en particular (*tissue-specific*) también puede ayudar al entendimiento del diseño preciso para llevar a cabo el propósito específico de las proteínas, trabajando cada célula como si fuera una maquinaria sincronizada bajo una intensa comunicación molecular³⁶ (fig. 5-1), con la finalidad de que el cuerpo sea capaz de llevar a cabo el trabajo para el cual fue diseñado. Podrán descubrirse nuevas rutas metabólicas mediante el uso de microarreglos, así como nuevas funciones para proteínas conocidas. Según se ha señalado, con el uso de microarreglos se ha descubierto la inesperada expresión de los conocidos genes de hemoglobina (*hbb-b1* y *hba1*) dentro del tejido adiposo blanco, así como dentro del corazón, con lo que se cumple otra posible nueva función dentro de un ambiente específico para una muy conocida molécula. Los microarreglos pueden ayudar también a distinguir la expresión de genes entre diferentes organismos, mostrando no sólo genes específicos de familias y de tejidos, sino también específicos de especies (*species-specific*). Por ejemplo, en esta área de moléculas relacionadas con ácidos grasos, recientemente se ha publicado un fenómeno molecular que pareciera ser específico para los seres humanos;¹²⁶⁻¹²⁸ sin embargo, un análisis preliminar detallado usando microarreglos muestra que se pudiera tratar de un artefacto molecular.¹²⁹ No obstante, el hallazgo de esta clase de genes y de procesos moleculares específicos para los seres humanos será más consistente en el futuro con el uso de microarreglos. Por lo pronto, la siguiente es una buena aproximación usando la base de datos *OMIM*:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=OMIM&cmd=search&term=tissue-specific>

Cuando en ese *link* se añade la palabra adipocito ("*adipocyte*"), se presentan los siguientes genes con especificidad para dicho tejido: 1) *Fabp4* (también conocida como *Ap2*, más su promotor); 2) leptina; 3) *Arf6* (complejo formado por *PparG* y *RxrA*); 4) adiponectina; 5) *lipina 1*; 6) *Plin*; 7) *CebpA*; 8) *Fabp3*; 9) *Sh2b*; 10) *Apm1*.

Este capítulo se ha concentrado básicamente en presentar a manera de catálogo algunos de los genes más significativos relacionados con la obesidad. En experiencia personal del autor, unos 180 genes relacionados específicamente con la transcripción y la traducción genética redujeron su expresión ante la libre presencia de ácidos grasos libres en

vías de su oxidación.³⁶ Esto indica que serán descubiertos muchos genes más como contribuyentes para el desarrollo de obesidad y diabetes. Hasta ahora, los resultados de un cuidadoso estudio del programa genético de los seres vivos a través de microarreglos han sido útiles para ayudar a establecer un fundamento molecular integrado para la nutrigenómica, que es el estudio de los efectos de los nutrientes sobre el genoma y la regulación de su expresión genética, y para la nutrigenética, que es el estudio de los efectos de la variación genética sobre la interacción entre dieta y enfermedad, así como la saludable respuesta a nutrientes.²

Como se indicó al inicio de este capítulo, células específicas bajo alteraciones ambientales pueden comenzar a producir genes que no se supone que deberían de estar presentes allí, desencadenando el proceso de enfermedad. Si esos genes extraños fueran detectados al momento mismo de su expresión patológica, mediante el uso de metodologías como los microarreglos personalizados, se ayudaría en la prevención de su descontrolada expresión. Esto en sí mismo demuestra también que cualquier mutación ambiental que altera la disposición normal en la expresión de los genes trae en sí misma efectos secundarios negativos, sin mejora alguna, lo que provoca un estado patológico para el organismo. En cambio, los alelomorfos producen un conjunto amplio de polimorfismos, muchos de ellos con variaciones del tipo estético independientes de presión ambiental alguna. Este campo de los alelomorfos saludables sigue siendo una "tierra incógnita", aun cuando ya han transcurrido 135 años desde que el trabajo original de Mendel, relacionado con las leyes de la herencia, fuera originalmente publicado.

La más reciente propuesta del autor, siguiendo estos lineamientos, ha sido la del uso del diseño inteligente (*Intelligent Design*) para generar biodiversidad, excluyendo metodologías moleculares y usando sólo las conocidas leyes hereditarias de Mendel,¹³⁰ ya que a la fecha hace falta la adecuada identificación de variedades biológicas en la naturaleza.

En el caso de las enfermedades hereditarias, las nuevas metodologías moleculares pueden ayudar a describir y a tratar de identificar esas familias humanas con altos riesgos de desarrollar esa obesidad que desemboca en diabetes, para su prevención, así como de otras enfermedades. Los estudios moleculares efectuados por el autor pretenden descubrir un tratamiento reversible y no invasivo, exclusivo de las células grasas. Este es un deliberado "reprogramado de la vida", dirigido específicamente con la finalidad de "apagar" a la perilipina, molécula implicada en el almacenamiento de grasas en el tejido adiposo.

Puede concluirse que la obesidad es un importante problema de salud que debería ser tratado, no sólo mediante la búsqueda de curas farmacológicas, sino también con dietas adecuadas, actividad física y cambios en el estilo de vida, por ejemplo hacia una vida menos sedentaria. Los fármacos antiobesidad actualmente disponibles, *sibutramina* y *orlistat*, causan ligera mejoría con pérdida de peso, pero no satisfacen las altas expectativas médicas de los pacientes obesos.¹⁰⁷ Además, si sólo se incrementara la degradación de ácidos grasos sin la correspondiente reducción en su síntesis interna, es posible que tejidos como el corazón sean expuestos a un sobre esfuerzo con implícitos riesgos cardiacos.¹³¹ En este aspecto, si se descubren inhibidores reversibles de esa molécula estructural llamada perilipina^{2,36} para humanos, éstos ayudarán de manera ventajosa en la antiobesidad (fig. 5-4).

Finalmente, cabe mencionar el nuevo campo de estudios de la obesidad infecciosa,¹³⁵⁻¹³⁹ en el que se destacan los adenovirus como posibles aliados para los tratamientos antiobesidad una vez que sean domesticados.^{113,122,140} Otra aproximación reciente consiste

en la apoptosis o bloqueo dirigido de la vascularización del tejido adiposo.¹³² Aquí cabe señalar que aun cuando estudios en humanos muestran que es benéfica la moderada remoción quirúrgica de ácidos grasos,¹³³ en cambio la posible extrema remoción de lípidos dirigida a nivel molecular pudiera conducir a lipodistrofia y diabetes, lo que sucede en enfermedades genéticas.¹³⁴

Por todo lo anterior, aquí se propone una aproximación que equilibradamente reduzca la síntesis interna de ácidos grasos al mismo tiempo que incremente la degradación de las grasas ingeridas sin interferir con las moléculas implicadas en la neurotransmisión. Se piensa que bajo dicho tratamiento de inhibición reversible de perilipina, con la finalidad de lograr antiobesidad, un paciente obeso que viva en las tierras frías de Norteamérica necesitaría desplazarse a las tierras tropicales para evitar el mencionado desequilibrio patológico térmico observado en ratones;^{35,110} por ejemplo, se le sugeriría a dicho paciente la ingesta del inhibidor reversible durante el verano en su propia ciudad, o un tratamiento más intensivo en tierras tropicales, aunado a entrenamiento ambiental adecuado que incluya nutrición apropiada y ejercicio físico.

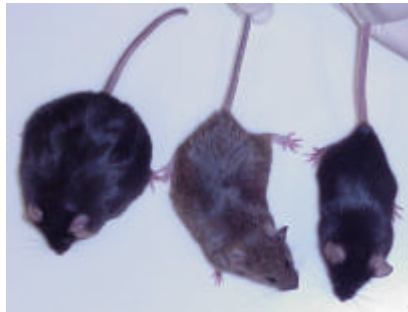


Fig. 5-4. *Izquierda:* Ratón obeso producto de la cruce de ratones normales con ratones *db/db*.¹⁹⁻²⁰ *Centro:* Ratón no obeso³⁵ producto de la cruce de ratones *db/db* con ratones *knock-out* para perilipina (*Plin^{-/-}*). *Derecha:* Ratón no obeso perilipina *knock-out*.^{2,35-37} Nótese que el ratón obeso de la izquierda ni siquiera puede escapar, por lo que no necesita ser sujetado de la cola, a diferencia de los otros dos. (Cortesía de Javier Martínez-Botas y Darin Tessier.)

Conclusiones Adicionales

- En esta revisión se ha visto que los principales genes de la obesidad codifican para los componentes moleculares del sistema regulador del balance energético.
- Idealmente, el consumo alimenticio ha de estar acoplado con el gasto energético. Asimismo, la energía almacenada en forma de grasa ha de mantenerse constante en los individuos con peso normal.
- En su diseño original, este sistema de balance energético es increíblemente preciso. Por ejemplo, se calcula que en diez años una persona consume alrededor de 10 millones de calorías por lo general con muy ligeros cambios de peso. Sin embargo, para lograr el estado normal de equilibrio, el consumo energético y su gasto deben restringirse a un

márgen de error mínimo de 0.17%, según Jeffrey M. Friedman. (Friedman, JM. A war on obesity, not the obese. *Science*, 2003; 299:856.)

- El extraordinario nivel de precisión original para dicho equilibrio excede en varios órdenes de magnitud la capacidad de los pacientes y de los nutriólogos para contar con exactitud las calorías consumidas. El intenso deseo de consumir alimentos es lo que el individuo obeso debe resistir para lograr la anhelada pérdida de peso.
- El desafío que los investigadores de la obesidad enfrentan consiste en descubrir el completo marco de referencia usado por nuestro sistema regulador del peso corporal a nivel molecular, así como identificar aquellos genes y las variantes que causan la obesidad.
- Conforme se aprende acerca del sistema fisiológico de balance energético, el impacto ambiental sobre el funcionamiento genético llegará a ser mejor entendido y se podrán desarrollar nuevos métodos terapéuticos. Según se ha visto en este capítulo, casi cada investigador en obesidad tiene su molécula favorita, aquella con la cual trabaja. La molécula preferida del autor de este capítulo es la perilipina. Por ello, el reto que se ha impuesto es llegar a descubrir su controlada inhibición temporal.
- La respuesta para desarrollar tratamientos antiobesidad exitosos pareciera residir en encontrar o en recuperar ese balance original (el ideal) entre los genes (el *software* biológico) y los factores ambientales (el *hardware* biológico).
- Los numerosos estudios aquí presentados demuestran que la obesidad se hereda de manera poligénica (epistasia), equivalente a la heredabilidad de nuestra altura física. Esto contrasta con los otros trastornos hereditarios debidos a fallas genéticas localizadas en uno o en dos sitios moleculares (en genes o en sus reguladores), por lo que es seguro que existan muchas otras formas de obesidad genética además de las aquí presentadas.
- La única forma en la que mi propia batalla contra la obesidad física ha podido ser temporalmente ganada es mediante la reducción de mis porciones alimenticias a la mitad de lo que estaba comiendo hasta ahora, e intensificar mi actividad física al menos al doble; y aún más que eso, de la actividad física que estaba acostumbrado a hacer hasta el momento mismo en que me convertí en un individuo obeso. La mitad de las porciones alimenticias y el doble del ejercicio físico (al menos) es la mejor recomendación empírica que yo pudiera ofrecer para lograr un exitoso control de la obesidad.

Agradezco a mi esposa Tracy Lynn Duncan por su apoyo incondicional durante estos dos años (2003-2005), mi único "grant provider" (smile); a mis hermanas Patty y Ady, así como a mis papás Manolo y Cris, por su gran apoyo.

REFERENCIAS

1. Snyder EE, Walts B, Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res* 2004;12(3):369-439. URL: <http://obesitygene.pbrcc.edu>
2. Castro-Chavez F. Microarrays, antiobesity and the liver. *Ann Hepatol* 2004;3(4):137-45.
3. Diehn M, Sherlock G, Binkley G, Jin H, Matese JC, Hernandez-Boussard T, Rees CA, et al. SOURCE: a unified genomic resource of functional annotations, ontologies, and gene expression data. *Nucleic Acids*

Res 2003;31(1):219-23.

URL: <http://genome-www5.stanford.edu/cgi-bin/source/sourceSearch>

4. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387(6636):903-8.
5. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3686-95. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):416.
6. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998;18:213-5.
7. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392(6674):398-401.
8. Challis BG, Pritchard LE, Creemers JW, Delplanque J, Keogh JM, Luan J, Wareham NJ, et al. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. *Hum Mol Genet* 2002;11(17):1997-2004.
9. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19(2):155-7.
10. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Tansek MZ, Theunissen P, Mullis PE, Gruters A. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH-4-10. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4633-40.
11. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, Hutton JC, O'Rahilly S. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997;16(3):303-6.
12. Faivre L, Cormier-Daire V, Lapiere JM, Gölleaux L, Jacquemont S, Genevieve D, Saunier P, et al. Deletion of the SIM1 gene (6q16.2) in a patient with a Prader-Willi-like phenotype. *J Med Genet* 2002;39(8):594-6. Erratum in: *J Med Genet* 2004;41(4):320.
13. Holder JL Jr, Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Hum Mol Genet* 2000;9(1):101-8.
14. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003;348(12):1085-95.
15. Hinney A, Hohmann S, Geller F, Vogel C, Hess C, Wermter AK, Brokamp B, et al. Melanocortin-4 receptor gene: case-control study and transmission disequilibrium test confirm that functionally relevant mutations are compatible with a major gene effect for extreme obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4258-67.
16. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, Cheetham T, O'Rahilly S. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 2000;106(2):271-9.
17. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000;106(2):253-62.
18. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372(6505):425-32. Erratum in: *Nature* 1995;374(6521):479.
19. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996;84(3):491-5.
20. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83(7):1263-71.
21. Peterfy M, Phan J, Xu P, Reue K. Lipodystrophy in the fld mouse results from mutation of a new gene encoding a nuclear protein, lipin. *Nat Genet* 2001;27(1):121-4.

22. Naggert JK, Fricker LD, Varlamov O, Nishina PM, Rouille Y, Steiner DF, Carroll RJ, et al. Hyperproinsulinaemia in obese fat/fat mice associated with a carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity. *Nat Genet* 1995;10(2):135-42.
23. Funakoshi A, Miyasaka K, Shinozaki H, Masuda M, Kawanami T, Takata Y, Kono A. An animal model of congenital defect of gene expression of cholecystokinin (CCK)-A receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;210(3):787-96.
24. Schwartz GJ, Whitney A, Skoglund C, Castonguay TW, Moran TH. Decreased responsiveness to dietary fat in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats lacking CCK-A receptors. *Am J Physiol* 1999;277(4 Pt 2):R1144-51.
25. Donahue LR, Beamer WG. Growth hormone deficiency in 'little' mice results in aberrant body composition, reduced insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3), but does not affect IGFBP-2, -1 or -4. *J Endocrinol* 1993;136(1):91-104.
26. Kapeller R, Moriarty A, Strauss A, Subdal H, Theriault K, Siebert E, Chickering T, et al. Tyrosine phosphorylation of tub and its association with Src homology 2 domain-containing proteins implicate tub in intracellular signaling by insulin. *J Biol Chem* 1999;274(35):24980-6.
27. Kleyn PW, Fan W, Kovats SG, Lee JJ, Pulido JC, Wu Y, Berkemeier LR, et al. Identification and characterization of the mouse obesity gene *tubby*: a member of a novel gene family. *Cell* 1996;85(2):281-90.
28. Noben-Trauth K, Naggert JK, North MA, Nishina PM. A candidate gene for the mouse mutation *tubby*. *Nature* 1996;380(6574):534-8.
29. Nagle DL, McGrail SH, Vitale J, Woolf EA, Dussault BJ Jr, DiRocco L, Holmgren L, et al. The mahogany protein is a receptor involved in suppression of obesity. *Nature* 1999;398(6723):148-52.
30. Gunn TM, Miller KA, He L, Hyman RW, Davis RW, Azarani A, Schlossman SF, Duke-Cohan JS, Barsh GS. The mouse mahogany locus encodes a transmembrane form of human attractin. *Nature* 1999;398(6723):152-6.
31. Phan LK, Lin F, LeDuc CA, Chung WK, Leibel RL. The mouse mahogany coat color mutation disrupts a novel C3HC4 RING domain protein. *J Clin Invest* 2002;110(10):1449-59.
32. Na GY, Lee KH, Kim MK, Lee SJ, Kim do W, Kim JC. Polymorphisms in the melanocortin-1 receptor (MC1R) and agouti signaling protein (ASIP) genes in Korean vitiligo patients. *Pigment Cell Res* 2003;16(4):383-7.
33. Bazhan NM, Shevchenko AY, Karkaeva NR, Yakovleva TV, Makarova EN. Agouti yellow mutation increases adrenal response to ACTH in mice. *Eur J Endocrinol* 2004;151(2):265-70.
34. Wilson BD, Ollmann MM, Kang L, Stoffel M, Bell GI, Barsh GS. Structure and function of ASP, the human homolog of the mouse agouti gene. *Hum Mol Genet* 1995;4(2):223-30.
35. Martinez-Botas J, Anderson JB, Tessier D, Lapillonne A, Chang BH, Quast MJ, Gorenstein D, Chen KH, Chan L. Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in *Lepr(db/db)* mice. *Nat Genet* 2000;26(4):474-9.
36. Castro-Chavez F, Yechoor VK, Saha PK, Martinez-Botas J, Wooten EC, Sharma S, O'Connell P, Taegtmeier H, Chan L. Coordinated upregulation of oxidative pathways and downregulation of lipid biosynthesis underlie obesity resistance in perilipin knock-out mice: a microarray gene expression profile. *Diabetes* 2003;52(11):2666-74.
37. Saha PK, Kojima H, Martinez-Botas J, Sunehag AL, Chan L. Metabolic adaptations in the absence of perilipin: increased beta-oxidation and decreased hepatic glucose production associated with peripheral insulin resistance but normal glucose tolerance in perilipin-null mice. *J Biol Chem* 2004;279(34):35150-8.
38. Tansey JT, Sztalryd C, Gruia-Gray J, Roush DL, Zee JV, Gavrilova O, Reitman ML, Deng CX, Li C, Kimmel AR, Londos C. Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(11):6494-9.
39. Ntambi JM, Miyazaki M, Stoehr JP, Lan H, Kendzioriski CM, Yandell BS, Song Y, et al. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(17):11482-6.
40. Cohen P, Miyazaki M, Socci ND, Hagg-Greenberg A, Liedtke W, Soukas AA, Sharma R, et al. Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* 2002;297(5579):240-3.

41. Abu-Elheiga L, Matzuk MM, Abo-Hashema KA, Wakil SJ. Continuous fatty acid oxidation and reduced fat storage in mice lacking acetyl-CoA carboxylase 2. *Science* 2001;291(5513):2613-6.
42. Matsumoto T, Takeyama K, Sato T, Kato S. Androgen receptor functions from reverse genetic models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;85(2-5):95-9.
43. Ohki-Hamazaki H, Watase K, Yamamoto K, Ogura H, Yamano M, Yamada K, Maeno H, et al. Mice lacking bombesin receptor subtype-3 develop metabolic defects and obesity. *Nature* 1997;390(6656):165-9.
44. Murray I, Havel PJ, Sniderman AD, Cianflone K. Reduced body weight, adipose tissue, and leptin levels despite increased energy intake in female mice lacking acylation-stimulating protein. *Endocrinology* 2000;141(3):1041-9.
45. Wang ND, Finegold MJ, Bradley A, Ou CN, Abdelsayed SV, Wilde MD, Taylor LR, Wilson DR, Darlington GJ. Impaired energy homeostasis in C/EBP alpha knock-out mice. *Science* 1995;269(5227):1108-12.
46. Flodby P, Barlow C, Kylefjord H, Ahrlund-Richter L, Xanthopoulos KG. Increased hepatic cell proliferation and lung abnormalities in mice deficient in CCAAT/enhancer binding protein alpha. *J Biol Chem* 1996;271(40):24753-60.
47. Tanaka T, Yoshida N, Kishimoto T, Akira S. Defective adipocyte differentiation in mice lacking the C/EBPbeta and/or C/EBPdelta gene. *EMBO J*. 1997;16(24):7432-43.
48. Yamada M, Miyakawa T, Duttaroy A, Yamanaka A, Moriguchi T, et al. Mice lacking the M3 muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. *Nature* 2001;410(6825):207-12.
49. Jones ME, Thorburn AW, Britt KL, Hewitt KN, Wreford NG, Proietto J, Oz OK, Leury BJ, Robertson KM, Yao S, Simpson ER. Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(23):12735-40.
50. Kozak LP, Kozak UC, Clarke GT. Abnormal brown and white fat development in transgenic mice overexpressing glycerol 3-phosphate dehydrogenase. *Genes Dev* 1991;5(12A):2256-64.
51. Zhou QY, Palmiter RD. Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipic, and aphagic. *Cell* 1995;83(7):1197-209.
52. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 1996;274(5291):1377-9.
53. Smith SJ, Cases S, Jensen DR, Chen HC, Sande E, Tow B, Sanan DA, Raber J, Eckel RH, Farese RV, Jr. Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking Dgat. *Nat Genet* 2000;25(1):87-90.
54. Danilovich N, Babu PS, Xing W, Gerdes M, Krishnamurthy H, Sairam MR. Estrogen deficiency, obesity, and skeletal abnormalities in follicle-stimulating hormone receptor knock-out (FORKO) female mice. *Endocrinology* 2000;141(11):4295-308.
55. Marsh DJ, Weingarh DT, Novi DE, Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Guan XM, et al. Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(5):3240-5.
56. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Sugiyama F, Yagami K, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* 2001;30(2):345-54.
57. Anand A, Chada K. In vivo modulation of Hmgic reduces obesity. *Nat Genet* 2000;24(4):377-80.
58. Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, Watanabe T, Sakata T. Targeted disruption of histamine H1-receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity, and UCP family in mice. *Diabetes* 2001;50(2):385-91.
59. Dong ZM, Gutierrez-Ramos JC, Coxon A, Mayadas TN, Wagner DD. A new class of obesity genes encodes leukocyte adhesion receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(14):7526-30.
60. Hirsch E, Irikura VM, Paul SM, Hirsh D. Functions of interleukin 1 receptor antagonist in gene knock-out and overproducing mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(20):11008-13.
61. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, Ohlsson C, Jansson JO. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002;8(1):75-9.

62. Jaeschke A, Czech MP, Davis RJ. An essential role of the JIP1 scaffold protein for JNK activation in adipose tissue. *Genes Dev* 2004;18(16):1976-80.
63. Beattie JH, Wood AM, Newman AM, Bremner I, Choo KH, Michalska AE, Duncan JS, Trayhurn P. Obesity and hyperleptinemia in metallothionein (-I and -II) null mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(1):358-63.
64. Good DJ, Porter FD, Mahon KA, Parlow AF, Westphal H, Kirsch IR. Hypogonadism and obesity in mice with a targeted deletion of the *Nhlh2* gene. *Nat Genet* 1997;15(4):397-401.
65. Cummings DE, Brandon EP, Planas JV, Motamed K, Idzerda RL, McKnight GS. Genetically lean mice result from targeted disruption of the RII beta subunit of protein kinase A. *Nature* 1996;382(6592):622-6.
66. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, Cromlish W, Collins S, Loy AL, Normandin D, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* 1999;283(5407):1544-8.
67. Bradshaw AD, Graves DC, Motamed K, Sage EH. SPARC-null mice exhibit increased adiposity without significant differences in overall body weight. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(10):6045-50.
68. Udy GB, Towers RP, Snell RG, Wilkins RJ, Park SH, Ram PA, Waxman DJ, Davey HW. Requirement of STAT5b for sexual dimorphism of body growth rates and liver gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(14):7239-44.
69. Hahm S, Mizuno TM, Wu TJ, Wisor JP, Priest CA, Kozak CA, Boozer CN, et al. Targeted deletion of the *Vgf* gene indicates that the encoded secretory peptide precursor plays a novel role in the regulation of energy balance. *Neuron* 1999;23(3):537-48.
70. Al-Regaiey KA, Masternak MM, Bonkowski M, Sun L, Bartke A. Long-lived growth hormone receptor knock-out mice: interaction of reduced insulin-like growth factor i/insulin signaling and caloric restriction. *Endocrinology* 2005;146(2):851-60.
71. Tsuchiya T, Dhahbi JM, Cui X, Mote PL, Bartke A, Spindler SR. Additive regulation of hepatic gene expression by dwarfism and caloric restriction. *Physiol Genomics* 2004;17(3):307-15.
72. Luo J, Sladek R, Carrier J, Bader JA, Richard D, Giguere V. Reduced fat mass in mice lacking orphan nuclear receptor estrogen-related receptor alpha. *Mol Cell Biol* 2003;23(22):7947-56.
73. Jong MC, Voshol PJ, Muurling M, Dahlmans VE, Romijn JA, Pijl H, Havekes LM. Protection from obesity and insulin resistance in mice over expressing human apolipoprotein C1. *Diabetes* 2001;50(12):2779-85.
74. Moitra J, Mason MM, Olive M, Krylov D, Gavriloova O, Marcus-Samuels B, Feigenbaum L, et al. Life without white fat: a transgenic mouse. *Genes Dev* 1998;12(20):3168-81.
75. Cai A, Hyde JF. The human growth hormone-releasing hormone transgenic mouse as a model of modest obesity: differential changes in leptin receptor (OBR) gene expression in the anterior pituitary and hypothalamus after fasting and OBR localization in somatotrophs. *Endocrinology* 1999;140(8):3609-14.
76. Tsukiyama-Kohara K, Poulin F, Kohara M, DeMaria CT, Cheng A, Wu Z, Gingras AC, et al. Adipose tissue reduction in mice lacking the translational inhibitor 4E-BP1. *Nat Med* 2001;7(10):1128-32.
77. Fain JN, Del Mar NA, Meade CA, Reiner A, Goldowitz D. Abnormalities in the functioning of adipocytes from R6/2 mice that are transgenic for the Huntington's disease mutation. *Hum Mol Genet* 2001;10(2):145-52.
78. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001;294(5549):2166-70.
79. Kero JT, Savontaus E, Mikola M, Pesonen U, Koulu M, Keri RA, Nilson JH, Poutanen M, Huhtaniemi IT. Obesity in transgenic female mice with constitutively elevated luteinizing hormone secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(4):E812-8.
80. Ludwig DS, Tritos NA, Mastaitis JW, Kulkarni R, Kokkotou E, Elmquist J, Lowell B, Flier JS, Maratos-Flier E. Melanin-concentrating hormone over expression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2001;107(3):379-86.
81. Shimada M, Tritos NA, Lowell BB, Flier JS, Maratos-Flier E. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* 1998;396(6712):670-4.
82. Ueno N, Inui A, Iwamoto M, Kaga T, Asakawa A, Okita M, Fujimiya M, et al. Decreased food intake and body weight in pancreatic polypeptide-overexpressing mice. *Gastroenterology* 1999;117(6):1427-32.

83. Serra C, Federici M, Buongiorno A, Senni MI, Morelli S, Segratella E, Pascuccio M, et al. Transgenic mice with dominant negative PKC-theta in skeletal muscle: a new model of insulin resistance and obesity. *J Cell Physiol* 2003;196(1):89-97.
84. Reizes O, Lincecum J, Wang Z, Goldberger O, Huang L, Kaksonen M, Ahima R, et al. Transgenic expression of syndecan-1 uncovers a physiological control of feeding behavior by syndecan-3. *Cell* 2001;106(1):105-16.
85. Ma YH, Hu JH, Zhou XG, Zeng RW, Mei ZT, Fei J, Guo LH. Transgenic mice overexpressing gamma-aminobutyric acid transporter subtype I develop obesity. *Cell Res* 2000;10(4):303-10.
86. Shimano H, Horton JD, Hammer RE, Shimomura I, Brown MS, Goldstein JL. Overproduction of cholesterol and fatty acids causes massive liver enlargement in transgenic mice expressing truncated SREBP-1a. *J Clin Invest* 1996;98(7):1575-84.
87. Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, Ikemoto S, Bashmakov Y, Goldstein JL, Brown MS. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev* 1998;12(20):3182-94.
88. Clouthier DE, Comerford SA, Hammer RE. Hepatic fibrosis, glomerulosclerosis, and a lipodystrophy-like syndrome in PEPCK-TGF-beta1 transgenic mice. *J Clin Invest* 1997;100(11):2697-713.
89. Walz K, Caratini-Rivera S, Bi W, Fonseca P, Mansouri DL, Lynch J, Vogel H, Noebels JL, Bradley A, Lupski JR. Modeling del(17)(p11.2p11.2) and dup(17)(p11.2p11.2) contiguous gene syndromes by chromosome engineering in mice: phenotypic consequences of gene dosage imbalance. *Mol Cell Biol* 2003;23(10):3646-55.
90. Li C, Wong WH. Model-based analysis of oligonucleotide arrays: Expression index computation and outlier detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:31-36. URL: <http://www.dchip.org>
91. Graham M, Shutter JR, Sarmiento U, Sarosi I, Stark KL. Overexpression of *Agtr* leads to obesity in transgenic mice. *Nature Genet* 1997;17:273-4.
92. Zhang CY, Baffy G, Perret P, Krauss S, Peroni O, Grujic D, Hagen T, et al. Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell* 2001;105(6):745-55.
93. Krauss S, Zhang CY, Scorrano L, Dalgaard LT, St-Pierre J, Grey ST, Lowell BB. Superoxide-mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic beta cell dysfunction. *J Clin Invest* 2003;112(12):1831-42.
94. Zhang F, Lavan B, Gregoire FM. Peroxisome proliferator-activated receptors as attractive antiobesity targets. *Drug News Perspect* 2004;17(10):661-9.
95. Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K, Satoh S, et al. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell* 1999;4(4):597-609.
96. Daggrell S. Do peroxisome proliferation receptor-gamma antagonists have clinical potential as combined antiobesity and antidiabetic drugs? *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12(4):713-6.
97. Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, Lowell BB. Beta AR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002;297(5582):843-5.
98. Gloaguen I, Costa P, Demartis A, Lazzaro D, Di Marco A, Graziani R, Paonessa G, et al. Ciliary neurotrophic factor corrects obesity and diabetes associated with leptin deficiency and resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(12):6456-61.
99. Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hijarunguru A, Corcoran TL, et al. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(8):4652-7.
100. Stahl A, Hirsch DJ, Gimeno RE, Punreddy S, Ge P, Watson N, Patel S, et al. Identification of the major intestinal fatty acid transport protein. *Mol Cell* 1999;4(3):299-308.
101. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002;8(7):738-42.
102. Gault VA, O'Harte FP, Flatt PR. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP): anti-diabetic and anti-obesity potential? *Neuropeptides* 2003;37(5):253-63.
103. Doyon C, Moraru A, Richard D. The corticotropin-releasing factor system as a potential target for antiobesity drugs. *Drug News Perspect* 2004;17(8):505-17.

104. Spanswick D, Lee K. Emerging antiobesity drugs. *Expert Opin Emerg Drugs* 2003;8(1):217-37.
105. Wilson CA, Cavalla D. Update on antiobesity drugs. *Drug News Perspect* 1998;11(4):240-7.
106. Bays HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res* 2004;12(8):1197-211.
107. Wilding J. Clinical evaluation of anti-obesity drugs. *Curr Drug Targets* 2004;5(3):325-32.
108. Hancock AA. H3 receptor antagonists/inverse agonists as anti-obesity agents. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4(10):1190-7.
109. Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, MacDougald OA. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* 2000;289(5481):950-3.
110. Longo KA, Wright WS, Kang S, Gerin I, Chiang SH, Lucas PC, Opp MR, MacDougald OA. Wnt10b inhibits development of white and brown adipose tissues. *J Biol Chem* 2004;279(34):35503-9.
111. Horvath TL, Castaneda T, Tang-Christensen M, Pagotto U, Tschop MH. Ghrelin as a potential anti-obesity target. *Curr Pharm Des* 2003;9(17):1383-95.
112. Levens NR, Della-Zuana O. Neuropeptide Y Y5 receptor antagonists as anti-obesity drugs. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4(10):1198-204.
113. Taniguchi CM, Ueki K, Kahn CR. Complementary roles of IRS-1 and IRS-2 in the hepatic regulation of metabolism. *J Clin Inv.* [Published online on February 10, 2005. 10 pp.]
114. Shi Y, Burn P. Lipid metabolic enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3(8):695-710.
115. Gomis-Barbará R. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev Med Univ Navarra* 2004;48(2):63-5.
116. Palou A, Bonet ML, Picó C, Rodríguez AM. Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med Univ Navarra* 2004;48(2):36-48. URL: http://www.unav.es/revistamedicina/48_2
117. Recasens M, Ricart W, Fernández-Real JM. Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra* 2004;48(2):49-54.
118. Cantor MN, Lussier YA. Mining OMIM for Insight into Complex Diseases. *Medinfo* 2004;2004:753-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>
119. Rebholz-Schuhmann D, Marcel S, Albert S, Tolle R, Casari G, Kirsch H. Automatic extraction of mutations from Medline and cross-validation with OMIM. *Nucleic Acids Res* 2004;32(1):135-42. Print 2004. URL: <http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n8/pdf/nrd1469.pdf>
120. Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, Bocchini CA, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res* 2005;33 Database Issue:D514-7: URL: http://nar.oupjournals.org/cgi/content/full/33/suppl_1/D514
121. Hirschhorn R. *In vivo* reversion to normal of inherited mutations in humans. *J Med Genet* 2003;40:721-8. URL: <http://img.bmjournals.com/cgi/content/full/40/10/721>
122. Gaspar HB, Parsley KL, Howe S, King D, Gilmour KC, Sinclair J, Brouns G, et al. Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency by use of a pseudotyped gammaretroviral vector. *Lancet* 2004;364(9452):2181-7.
123. Uwaifo GI and Arioglu E. Obesity 2004. *EMedicine*. URL: <http://www.emedicine.com/med/topic1653.htm>
124. Borowsky B, Durkin MM, Ogozalek K, Marzabadi MR, DeLeon J, Lagu B, Heurich R, et al. Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nat Med* 2002;8(8):825-30. Epub 2002 Jul 15. Erratum in: *Nat Med* 2002;8(9):1039.
125. Qi L, Shen H, Larson I, Schaefer EJ, Greenberg AS, Tregouet DA, Corella D, Ordovas JM. Gender-specific association of a perilipin gene haplotype with obesity risk in a white population. *Obes Res* 2004;12(11):1758-65.
126. Li BL, Li XL, Duan ZJ, Lee O, Lin S, Ma ZM, Chang CC, et al. Human acyl-CoA:cholesterol acyltransferase-1 (ACAT-1) gene organization and evidence that the 4.3-kilobase ACAT-1 mRNA is produced from two different chromosomes. *J Biol Chem* 1999;274(16):11060-71.

127. Yang L, Lee O, Chen J, Chen J, Chang CC, Zhou P, Wang ZZ, et al. Human acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase 1 (acat1) sequences located in two different chromosomes (7 and 1) are required to produce a novel ACAT1 isoenzyme with additional sequence at the N terminus. *J Biol Chem* 2004;279(44):46253-62.
128. Chang CC, Huh HY, Cadigan KM, Chang TY. Molecular cloning and functional expression of human acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase cDNA in mutant Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem* 1993;268(28):20747-55.
129. Castro-Chavez, F. A family of artificial heterotranscripts in Genbank and their EcoRI - related palindromic linkers, 2004. URL: <http://www.geocities.com/fdocc3/ht.htm> ; Castro-Chavez F. 2005. Palindromati. (International Society for Complexity, Information and Design, *ISCID*). *Prog. Comp. Inf. Design*. Vol. 4.2 URL: http://www.iscid.org/pcid/2005/4/2/chavez_palindromati_php
130. Castro-Chavez F. Applying Mendel's Laws to Generate Biodiversity. 2004. URL: <http://www.geocities.com/plin9k> (Palindromati in htm , link in Spanish & for ref. 130).
131. Nyska A, Murphy E, Foley JF, Collins BJ, Petranka J, Howden R, Hanlon P, Dunnick JK. Acute hemorrhagic myocardial necrosis and sudden death of rats exposed to a combination of ephedrine and caffeine. *Toxicol Sci* 2005;83(2):388-96.
132. Kolonin MG, Saha PK, Chan L, Pasqualini R, Arap W. Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue. *Nat Med* 2004;10(6):625-32.
133. Ersek RA, Salisbury M, Girling VR. Metabolic modulation by lipoplasty: a case report and invitation for investigators. *Aesthetic Plast Surg* 2004;28(2):120-2.
134. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, Rouaix-Emery N, Stojkovic T, Cuisset JM, Millaire A, et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5337-46.
135. Dhurandhar NV, Kulkarni PR, Ajinkya SM, Sherikar AA, Atkinson RL. Association of adenovirus infection with human obesity. *Obes Res* 1997;5(5):464-9.
136. Dhurandhar NV. Infectoobesity: obesity of infectious origin. *J Nutr* 2001;131(10):2794S-2797S.
137. Dhurandhar NV. Contribution of pathogens in human obesity. *Drug News Perspect* 2004;17(5):307-13.
138. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, Bowen RL, Israel BA, Albu JB, Augustus AS. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005;29(3):281-6.
139. So PW, Herlihy AH, Bell JD. Adiposity induced by adenovirus 5 inoculation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005. [Epub ahead of print]
140. Orci L, Cook WS, Ravazzola M, Wang MY, Park BH, Montesano R, Unger RH. Rapid transformation of white adipocytes into fat-oxidizing machines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(7):2058-63.

ÍNDICE ALFABÉTICO

Nota: Las páginas aquí presentadas corresponden a la versión final del libro (2005). (Discrepancias de paginación pudieran comenzar a partir de la página 12 en éste documento, previo a la versión final publicada en el libro).

Los números que aparecen en *cursivas* remiten a figuras; los números en **negritas** se refieren a cuadros.

A

- Absorción inicial de energía con los alimentos, 65
- Agrupamiento jerárquico de la expresión genética en el tejido adiposo blanco del ratón, 74
- Almacenamiento de lípidos, 65
- Antiobesidad, genes, 63-94

Tratamientos potenciales, 79
 Agentes que pudieran incrementar el índice metabólico en reposo, 80
 De la ruta gastrointestinal-neural, 80
 Aquellos que actúan sobre el sistema nervioso central, 80
 Familia Wnt, 81
 Función de la histamina, 81
 Glp-1 y sus análogos, 81
 Grelina, hormona peptídico acilada, 82
 Hormona concentradora de melanina, 81
 Leptina/insulina/rutas del sistema nervioso central, 80
 Neuropeptido Y, 82
 Péptidos relacionados con el factor liberador de corticotropina, 81
 Proteína transportadora de ácidos grasos número 4, 80
 Receptor del polipéptido inhibidor gástrico, 81

G

Genes implicados en susceptibilidad a obesidad y genes antiobesidad, 63-94
 Introducción, 64
 Perspectivas y conclusiones, 84
 Genes de obesidad en humanos, 67
 Mutación autosómica recesiva, 69
 Deficiencia, Aislada de la hormona del crecimiento, 69
 Hormonal hipofisaria combinada, 69
 Glucoproteína deficiente, 69
 Lipodistrofia congénita Berardinelli-Seip, 69
 Síndrome, De Altröm, 69
 De Cohen, 69
 De Franconi-Bickel, 69
 Síndromes Bardet-Biedl, 69
 Mutaciones o Polimorfismos, 67
 Leptina, 67
 Receptor de, 68
 Proopiomelanocortina, 68
 Pro-proteína convertasa subtilisina/quexina tipo 1, 68
 Receptor 4 de melanocortina en el cromosoma 18q21.32, 69
 SIM1, homólogo 1 del gen “*single-minded*” de *Drosophila*, 69
 Trastornos autosómicos dominantes, 69
 Acondroplasia, 69
 Anisomastia, 69
 Distrofia corneal, 69
 Enfermedad primaria corticosuprarrenal pigmentada, 69
 Lipodistrofia familiar parcial (tipo Dunnigan), 69
 Osteodistrofia hereditaria, 69
 Síndrome, De Angelman, 69
 Mamario cubital, 69
 De Prader-Willi, 69
 De resistencia a la hormona tiroidea, 69

- De Schinzel, 69
 - WAGR, 69
 - Síndromes resistentes a insulina, 69
 - Trastornos ligados al cromosoma X, 69
 - Coroideremia con sordera, 69
 - Retraso mental sindrómico, 69
 - Síndrome, De Borjeson-Forssman-Lehmann, 69
 - Frágil X, 69
 - MEHMO, 69
 - Del tipo Prader-Willi, 69
 - De Wilson-Turner, 69
 - Síndromes de Simpson-Golabi-Behmel, 69
 - Genes de obesidad en ratones, 70
 - Distrofia de ácido graso, 70
 - Fenotipo pequeño, 71
 - Gen del receptor de colecistocinina tipo A, 70
 - Mutación, Causante del fenotipo regordete, 71
 - Dominante *Agouti amarillo*, 72
 - Mahoganoide en el gen *mgml* en el cromosoma 16, 71
 - Mahogany en el gen *atractina*, 71
 - Recesiva del gen para carboxipeptidasa E, 70
 - Síndrome, De diabetes en el cromosoma 4, 70
 - De obesidad ubicado en el cromosoma 6, 70
 - Genes que participan en el binomio obesidad/antiobesidad, 78
 - Factor neurotrófico ciliar, 78
 - Proteína desacopladora 2, 78
 - Receptores, Activados de proliferadores peroxisomales, 78
 - Beta adrenérgicos, 78
 - Genes relacionados con leucocitos y con el grupo hem, **84**
- K**
- Knock.down, 83
- M**
- Modelos de ratones con genes deliberadamente reprimidos, 72
 - Acetil-CoA carboxilasa 2, cromosoma 12, 72
 - Acil-CoA diacilglicerol aciltransferasa, cromosoma 8, 75
 - Aromatasa de transferasa, cromosoma 15, 75
 - Cebps, 74
 - CoA desaturasa de estearol, cromosoma 19, 72
 - Componente incrementante (*enhancesome*) *hmgic*, cromosoma 12, 76
 - Factor de transcripción neural 2, cromosoma 1, 77
 - Hipocretina (orexina), cromosoma 17, 76
 - Interleucina-6, cromosoma 7, 77
 - Metalotioneínas I y II, cromosoma 16, 77
 - Perilipina, cromosoma 15, modulador del metabolismo lipídico en los adipositos, 73

- Proteína, Estimulante de acilación, cromosoma 19, 73
 - 1, interactúa con la proteincinasa B activada por mitógeno, cromosoma 11, 77
 - 1 de unión al factor eucariótico de iniciación de traducción 4E, cromosoma 8, 75
 - 4 de unión a ácidos grasos, cromosoma 8, 76
- Receptor, Antagonista de interleucina 1, cromosoma 2, 77
 - De andrógeno, cromosoma X, 73
 - De dopamina D1, cromosoma 5, 75
 - De la histamina H1, cromosoma 3, 76
 - Hormonal folículoestimulante, cromosoma 2, 76
 - Muscarínico colinérgico M3, cromosoma 1, 75
 - 3 de bombesina, cromosoma X, 73
 - 24 acoplado a proteína G, cromosoma 22, 76

O

- Otros genes categoría “knock-out”, 77
 - Hormona del crecimiento, factor de señal 1 tpo insulina, cromosoma 10, 78
 - Proteína, Neural expresada, cromosoma 7, 78
 - De secreción ácida rica en cisteína, osteonectina, cromosoma 5, 78
 - Tirosina fosfatasa del tipo no receptor 1, cromosoma 20, 78
 - Proteincinasa A RIIB, cromosoma 1, 77
 - Receptor “orphan” relacionado con estrógeno alfa, cromosoma 19, 77
 - Transductor de señal y activador de transcripción 5, cromosoma 17, 78

P

- Procesamiento de los lípidos ingeridos, 64
- Proceso de lipólisis dentro del adipocito, 66

R

- Ratón obeso y ratón no obeso, 87

W

- WAGR, síndrome, 69
- Wilson-Turner, síndrome de, 69
- Wnt, Familia, 81
 - Señal, 81