



Artículo de revisión

Genómica nutricional y obesidad

José Guillermo Gutiérrez Reyes,* Guillermo Meléndez Mier,* Alberto Zúñiga Rivera,* Aurora Serralde Zúñiga*

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
Servicio de Nutriología Clínica.

Correspondencia:

Dr. José Gmo. Gutiérrez Reyes
Servicio de Nutriología Clínica.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición "Salvador Zubirán"
Vasco de Quiroga Núm. 15,
Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan,
México, D.F. 14000;
Tel: 54870900 extensiones 2231 y 2234
Correo electrónico:
memodoc10@hotmail.com

Fecha de recepción: 16-Mayo-2006
Fecha de aceptación: 19-Enero-2007

Resumen

La genómica nutricional ha redefinido antiguos paradigmas, introduciendo el concepto de regulación de la expresión genética mediada por los nutrimentos como parte fundamental de todo control y adaptación metabólica ante cambios en la ingesta a corto y largo plazo. La regulación de la expresión genética que interviene en la susceptibilidad de desarrollar obesidad se lleva a cabo en dos sistemas. En primer lugar, las proteínas desacopladoras mitocondriales en el tejido adiposo marrón son las responsables de intervenir en el flujo de electrones de la cadena respiratoria necesarios en diversas rutas anabólicas. En segundo lugar, factores de transcripción nuclear actúan en conjunto para la regulación de diversos genes que modifican la maduración del adipocito, sus funciones y la tasa de oxidación. Los ácidos grasos de la dieta, en especial los del tipo poliinsaturados son capaces de modificar estas dos rutas metabólicas mediante la represión o estimulación de diversos genes involucrados en el metabolismo de lípidos. Esta acción es específica para cada individuo, y a que parte de las diferencias genéticas denominadas polimorfismos, los cuales en el futuro serán esenciales para definir mejores esquemas terapéuticos de poblaciones e individuos.

Palabras clave: Genómica nutricional, proteínas desacopladoras, factores de transcripción nuclear, gen y nutrimentos.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2006; 14(4): 247-256.

Abstract

Nutritional Genomics has changed old paradigms with the emerging concept of the genetic expression control mediated by nutrients in order to reach a metabolic equilibrium during short and long periods of time between meals. These regulations take place in two systems. The first one is related to uncoupling proteins in the inner mitochondrial membranes of brown adipose tissue capable to deviate protons of the respiratory gradient to produce futile heat. The second system is related to a complex variety of nuclear factors that acts as metabolic sensors of dietary lipids to stimulate or repress genes that control adipose maturity, function and oxidation. Dietary lipid intake, specially unsaturated fatty acids, are able to modify this systems because they serve as fuel partitioners elements making a direct action in nuclear factors that control genetic transcription of UCP and a large number of enzymes of the lipid metabolism. The human genetic variability explain why some individuals are in major risk of overweight or obesity because even a single nucleotide polymorphism modify the total energy expenditure and the lipid metabolic direction. The knowledge of these differences will be critical in the future to create better pharmacology and diet approaches.

Key words: Nutritional genomics, uncoupling proteins, transcriptional nuclear factors, gene and nutrients.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2006; 14(4): 247-256.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años el aumento de peso corporal en los habitantes de países tanto desarrollados como en vías de desarrollo ha alcanzado cifras alarmantes. La Organización Mundial de la Salud reporta para el 2003 más de mil millones de personas en el mundo con sobrepeso, de las cuales al menos 300 millones se encuentran en obesidad.¹ En México, durante el 2006 se reporta que alrededor del 60% de la población posee sobrepeso o franca obesidad.² Tales tendencias se relacionan estrechamente a la aparición de enfermedades crónicas y degenerativas como diabetes mellitus tipo 2, patologías cardiovasculares, dislipidemia y algunos tipos de cáncer;³ además, la obesidad es ahora más frecuente en los niños y adolescentes, lo que acentúa el impacto económico y social que el sobrepeso genera en los sistemas de salud en el mundo.⁴ Las estimaciones más conservadoras mencionan que los gastos originados por la obesidad representan del 5 al 7% de los gastos totales de salud en los países desarrollados, datos que no toman en cuenta muchos de los costos indirectos relacionados con las diversas enfermedades crónicas resultantes.⁵

El peso corporal está determinado por una interrelación compleja de diversos factores tales como el apetito, el control de la ingesta, la absorción de nutrimentos, reguladores neuroendocrinos, formas de almacenamiento de energía y el gasto energético total.⁶ El control del peso corporal en relación a la ingesta tiene dos fases: A corto plazo, diversos cambios enzimáticos y hormonales garantizan una rápida adaptación del organismo ante una determinada ingesta; y a largo plazo, la adaptación que se necesita ante el aumento de la ingesta sólo puede garantizarse por la regulación de la expresión genética de diferentes rutas metabólicas que modifican el balance oxidativo de los sustratos y la termogénesis. Diversos nutrimentos participan de forma directa en esta regulación a través de interacciones precisas con genes que codifican diversas enzimas críticas en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono.

En años recientes el advenimiento de nuevas tecnologías ha permitido conocer la importancia que la interacción gen-nutrimento tiene sobre la patogénesis de la obesidad, impulsando una nueva rama científica denominada genómica nutricional.⁶

Esta revisión aborda de forma general cómo la genómica nutricional establece una nueva perspectiva en la etiología de la obesidad a partir de las diferentes influencias que algunos nutrimentos ejercen sobre dos pilares fundamentales del metabolismo energético: La termogénesis adaptativa mediada por proteínas desacopladoras de electrones (de sus siglas en inglés, UCP: uncoupling proteins) en la fosforilación oxidativa respiratoria, y la

regulación de factores transcripcionales nucleares que dirigen la ruta de enzimas oxidativas o anabólicas.⁷

TERMOGÉNESIS ADAPTATIVA O FACULTATIVA

El gasto energético total se compone de dos tipos de termogénesis: La obligatoria y la facultativa. La termogénesis obligatoria está relacionada con la tasa de actividad metabólica basal que garantiza la temperatura relativamente constante para permitir el funcionamiento basal del organismo. Por el contrario, la termogénesis facultativa se caracteriza por su naturaleza cambiante, lo que permite a un individuo adaptarse a situaciones tales como las variaciones de temperatura o el ejercicio físico.⁸

Dos tejidos son los responsables de la termogénesis facultativa: El músculo y el tejido adiposo marrón (TAM). El músculo participa preferentemente en la termogénesis inducida por el ejercicio y en la que se produce debido al frío y que está mediada por la generación de escalofríos. En cambio, el TAM participa en la termogénesis relacionada al frío pero que no está relacionada a la producción de escalofríos.^{9,10} Este último fenómeno ocurre por la existencia de proteínas localizadas en la membrana interna mitocondrial capaces de captar los protones que participan en la cadena respiratoria y que son necesarios en la formación de ATP (*Figura 1*); de esta forma, desacoplan el gradiente electroquímico de la fosforilación oxidativa aeróbica, y como resultado final, producen calor fútil.¹¹

En la actualidad, el TAM y por lo tanto la expresión y función de las proteínas desacopladoras ha tomado mucha notoriedad en el hombre, ya que su papel es importante para mantener el balance energético durante la preñez y los primeros años de vida. Además, recientemente también se ha evidenciado que este tipo de tejido tiene la capacidad de expresarse en la etapa adulta en forma de islotes en el tejido adiposo blanco, en compartimientos de grasa intraperitoneal e inclusive en tejidos no grasos como el musculoesquelético.¹²

Por lo tanto, la descripción de las UCP y sus funciones es crucial para el entendimiento de las diferencias termogénicas entre individuos, ya que la generación de calor fútil mediado por estas proteínas corresponde a un 15% de la tasa metabólica basal.¹³

PROTEÍNAS DESACOPLADORAS

Las proteínas desacopladoras mitocondriales del TAM son miembros de la familia de transportadores mitocondriales. Al momento se describen tres tipos principales (por sus siglas en inglés): UCP1, UCP2 y UCP3. De forma característica, todas estas proteínas se encuentran localizadas en la membrana mitocondrial interna, adquiriendo una conformación tripartita constituida cada una de ellas

por secuencias de 100 aminoácidos que establecen un punto de intercambio entre el citosol celular y la matriz mitocondrial.¹⁴

La UCP1, llamada también termoginina por su papel preponderante en la generación de calor fútil, se localiza en el tejido adiposo marrón y se encuentra codificada por un gen localizado en el brazo largo y banda 31 del cromosoma 4(4q31).^{15,16}

La UCP2 se localiza en tejido adiposo blanco, corazón, hígado, bazo, estómago, timo, médula ósea, músculo y cerebro. Se encuentra codificada por un gen localizado en la banda 13 del brazo largo del cromosoma 11. La UCP3 comparte esta misma localización genética, pero su expresión ocurre principalmente en el sistema musculoesquelético.¹⁷

En conjunto, todas estas proteínas participan en los siguientes aspectos: Producción de calor, regulación de la eficiencia de la fosforilación oxidativa, reducción en la generación de las especies reactivas de oxígeno por la mitocondria y el mantenimiento del aporte de NADH (nicotinamida adenín dinucleótido reducida) necesario para el uso de átomos de carbono en las rutas de biosíntesis. Todos estos fenómenos confieren roles importantes a estas proteínas en la historia natural del envejecimiento, apoptosis y en la patogénesis de diversas enfermedades crónicas y degenerativas.¹⁷⁻²⁰ En los últimos años se ha hecho énfasis sobre los mecanismos genéticos mediante los que diversos nutrimentos podrían modificar todas estas alteraciones.

POLIMORFISMOS DE LAS UCP HUMANAS

Toda producción de proteínas está determinada por la expresión de genes específicos. Estos genes pueden tener pequeñas variaciones entre individuos, ocasionando así diversas alteraciones funcionales. Un tipo de variación se conoce como polimorfismo genético y consiste en la existencia de varios alelos para un locus determinado. Para que un polimorfismo adquiera importancia clínica es necesario, además que se presente con una incidencia de 1% o mayor en la población. Por ejemplo, existen tres variantes en la disposición de nucleótidos en la posición -866 del gen 11 que codifica para UCP2: AA, AG y GG (A: Adenina; G: Guanina). La variante AA es la forma "silvestre", es decir, la disposición no mutada de dicho alelo.²¹ La presencia de esta forma silvestre en una población se ha relacionado a mayor pérdida de peso posterior a la cirugía de colocación de banda ajustable para el control de obesidad en pacientes con obesidad mórbida; en cambio, aquellos sujetos con las variantes AG y GG presentan asociación con mayores índices de masa corporal luego de dicho procedimiento quirúrgico.²²

Las diferencias genéticas explicadas por los polimorfismos, aunque pequeñas, se relacionan a diversas condi-

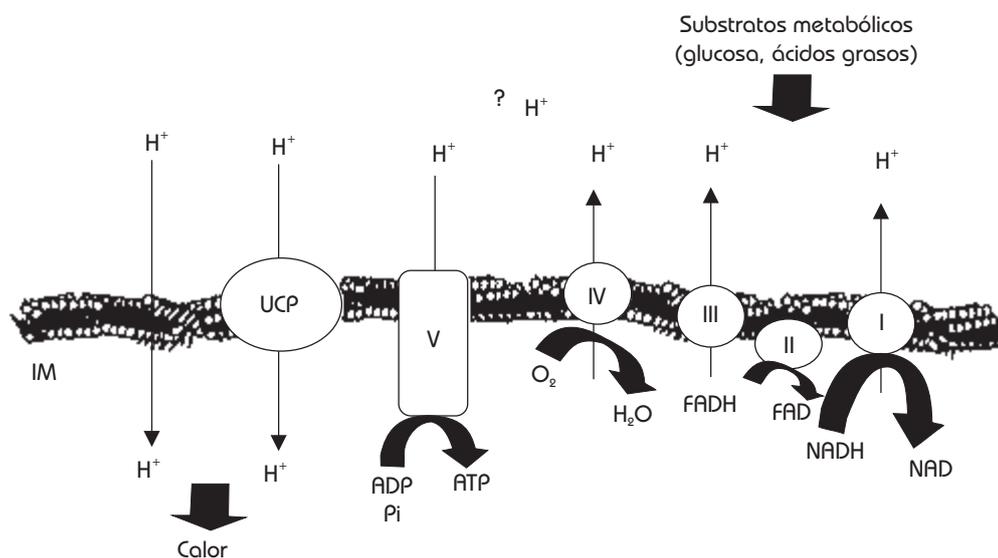
ciones clínicas. Respecto a la obesidad, estudios en familias y gemelos han explicado que la carga genética explica hasta 20-40% de la variación fenotípica del gasto energético al reposo ajustado para la edad, sexo, masa corporal y composición corporal.²³ La importancia de los polimorfismos de las UCP en la etiología de la obesidad radica en que muchos estudios demuestran pocas diferencias en el consumo energético entre individuos obesos y no obesos, lo que hace a las diferencias termogénicas entre ambos grupos cruciales para el entendimiento del riesgo de desarrollar obesidad.

En la UCP1, el polimorfismo resultante de la sustitución de adenina por guanina en la posición -3826 de la región promotora del cromosoma 4 se ha relacionado fuertemente con obesidad y arteriosclerosis.²¹ La UCP1 adquiere una importancia especial durante los primeros años de vida cuando el TAM tiene mayores concentraciones, por lo que los polimorfismos entre individuos resultarán en diferencias críticas del balance energético total ante determinado patrón de ingesta. Nagai y colaboradores en un estudio realizado en niños de 8 a 11 años de edad que se alimentaron con una dieta rica en grasas (70%) demostraron que aquellos niños con el alelo GG presentaron un efecto térmico inducido por la alimentación significativamente menor que los niños con la variante AA + AG, lo que los hacía más susceptibles a la obesidad por no ser capaces de disipar el exceso de energía derivado de la ingesta.^{24,25} Esta misma variante genética se ha descrito en el mayor riesgo de obesidad e hipertensión arterial en adultos. Un estudio español encontró que los sujetos con la mutación GG en una población de obesos se asoció con mayores índices de masa corporal, de porcentajes de grasa corporal y de presiones arteriales sistólicas y diastólicas.²⁶ Estas asociaciones muestran además variabilidad entre grupos étnicos en otros estudios.²⁷⁻²⁹

En la UCP2 humana también se producen varios polimorfismos, pero con relación a obesidad sólo destaca la sustitución de guanina por adenina en la posición -866 de la región promotora del cromosoma 11. Este polimorfismo se ha relacionado directamente a hipertensión arterial y obesidad, pero en relación a diabetes los resultados son contradictorios.³⁰⁻³² Por otra parte, los hallazgos al momento sobre la UCP3 sólo demuestran asociación con obesidad mórbida cuando ocurren mutaciones de muy baja frecuencia, sin embargo hay datos que la relacionan con la capacidad mitocondrial oxidativa encargada de la remoción del exceso de metabolitos derivados del procesamiento de ácidos grasos.³³⁻³⁶

Las UCP también se han relacionado a la apoptosis celular, envejecimiento y alteraciones cardíacas crónicas.³⁷⁻³⁹

La relación continua entre estos polimorfismos y la grasa de la dieta se explica por el hecho de que desde hace algún tiempo se conoce que las grasas ejercen importan-



Las UCP se localizan en la membrana interna mitocondrial del adipocito marrón (IM), son capaces de interrumpir el flujo electroquímico derivado de la cadena respiratoria mediante la transferencia de electrones en conjunto con la acción directa de ácidos grasos de la dieta, generando así calor fútil.

Figura 1. Esquema de la acción desacoplante de las UCP en la cadena respiratoria.

tes modificaciones enzimáticas y hormonales luego de ser ingeridas. Esta relación no solamente es mediada genéticamente, en la actualidad se especula que los ácidos grasos interactúan estructuralmente con las UCP como cofactores, reguladores alostéricos o como transportadores.

Los ácidos grasos de la dieta pueden reprimir o estimular la expresión genética de diversos genes que codifican enzimas importantes en las rutas oxidativas o anabólicas. La acción preferente en una u otra dirección dependerá de las necesidades metabólicas de los individuos y el tipo de dieta que ingieren.

REPRESIÓN DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA POR ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (AGPI)

En la dieta existen cuatro clases de ácidos grasos de cadena larga: Los ácidos grasos saturados, los ácidos grasos monoinsaturados (n-9) y los ácidos grasos poliinsaturados (n-6 y n-3). La represión de la expresión genética por los ácidos grasos se restringe a aquellos ácidos grasos con más de 18 átomos de carbono con al menos dos enlaces dobles. Por el contrario, la estimulación de la expresión genética por ácidos grasos es independiente del grado de saturación de la cadena de carbonos.⁴⁰⁻⁴³

Los AGPI ejercen efectos diferentes cuando actúan como represores de la expresión genética en hígado y en tejido adiposo.

La represión de genes lipogénicos mediada en el hígado por los AGPI es una señal tan poderosa que sobrepasa inclusive la estimulación lipogénica mediada por la insulina estimulada por los hidratos de carbono que

muestran una mayor concentración postprandial. Se ha documentado que esta inhibición es tan sensible que si los AGPI representaran sólo un 4% de la energía total consumida podrían reducir la síntesis de ácidos grasos en un 40%. Modelos animales muestran que en hígado esta acción represora inhibe a una variedad de enzimas lipogénicas en etapa transcripcional, tal es la acetil CoA carboxilasa, desaturasa delta y sintetasa de ácidos grasos. Otras enzimas, como la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, son inhibidas a nivel postranscripcional.⁴⁰⁻⁴³

En tejido adiposo, la represión mediada por AGPI es específica, ya que es predominante sobre el tejido adiposo retroperitoneal y parece sólo responder a la inhibición mediada por los n-3. Esto se evidencia en estudios donde los pacientes obesos en comparación a los sujetos normales presentan menor actividad termogénica derivada del compartimiento graso retroperitoneal luego de ser alimentados con dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados, hecho que está determinado por la menor expresión genética de UCP en los obesos.

Otro aspecto diferente es que la represión genética mediada por los AGPI en tejido adiposo está relacionada a la producción de ecosanoides que ejercen una modificación sobre el ARN mensajero de varias enzimas como la sintetasa de ácidos grasos.^{42,43}

ESTIMULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA POR ÁCIDOS GRASOS

Los ácidos grasos son reguladores clave en la diferenciación del adipocito, por lo que son importantes activadores

de genes relacionados a la adipogénesis. A diferencia de lo que ocurre en la represión de la expresión genética, la estimulación lipogénica se ejerce por los ácidos grasos de cadena larga, tanto saturados como insaturados.⁴⁰⁻⁴²

En el tejido adiposo, los AGPI estimulan la síntesis de triglicéridos al aumentar la disponibilidad de glicerolfosfato, a partir de la estimulación de la fosfoenolpiruvato carboxilasa, esta acción lipogénica es específica para el tejido adiposo, ya que en el hígado esta enzima participa en la determinación de la capacidad gluconeogénica en respuesta a la cantidad de glucosa ingerida. De forma recíproca, en hígado se produce también un aumento en la actividad de enzimas lipogénicas: apolipoproteínas AI y AII, acyl-CoA sintetasa, carnitil palmitoil transferasa y el citocromo P450.⁴⁰⁻⁴²

El mecanismo propuesto para la regulación de los ácidos grasos sobre la expresión genética ocurre a nivel nuclear y amerita la participación de receptores nucleares y transcritores.

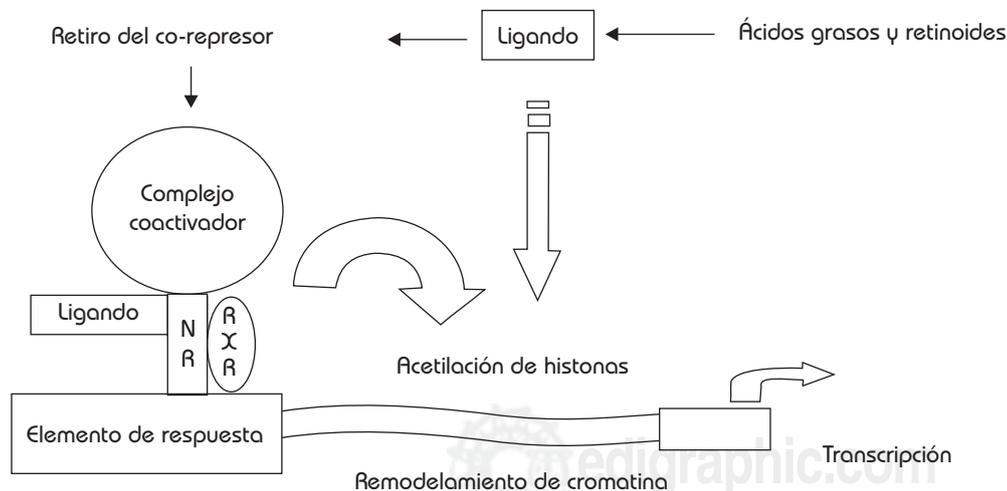
IMPORTANCIA DEL RECEPTOR RETINOIDE X EN LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA MEDIADA POR ÁCIDOS GRASOS

Los ácidos grasos de la dieta y otras sustancias lipofílicas, tales como el ácido retinoico son ligandos específicos de diversos receptores nucleares que actúan como mediadores de la expresión genética de genes reguladores del metabolismo de lípidos.

El receptor retinoide X (RXR) es el receptor nuclear más importante, se encuentra siempre unido a otro receptor nuclear, y su principal papel es el de servir de sensor a diversos ligandos, entre los cuales destacan los ácidos grasos de la dieta. Se conocen tres tipos de RXR, denominados alfa, beta y gamma, su expresión es universal, y están codificados en los cromosomas 9, 6 y 1 respectivamente.

La unión de un receptor retinoide X con uno de varios receptores nucleares (mencionados en el apartado siguiente) forma un complejo funcional denominado heterodímero. Este complejo se denomina RXR-RN y posee dos dominios: uno se une a una estructura co-represora que inhibe la transcripción y otro se une a una secuencia específica de bases en el ADN (constituida por la secuencia AGGTCA denominada elemento de respuesta, donde T: timina y C: citosina). Para iniciar la expresión genética los AGPI se unen al heterodímero, induciendo un cambio conformacional que permite finalizar la unión con la estructura co-represora, iniciando así la unión con un coactivador. Este fenómeno se repite sucesivamente a medida que más heterodímeros se coactivan por influencia de los ácidos grasos, lo que desencadena desacetilación de histonas y la subsiguiente transformación de la cromatina nuclear para inducir la transcripción genética (Figura 2).⁴⁴⁻⁴⁶

Los receptores nucleares que se asocian al RXR para formar un heterodímero pueden dividirse en permisivos y no permisivos. Los permisivos incluyen al PPAR (Receptor activado del proliferador de peroxisomas) y LXr (Receptores X hepáticos) y se denominan así debido a que la acción



El heterodímero RXR-RN (Receptor retinoico asociado a un receptor nuclear) se encuentra asociado a una secuencia de nucleótidos específica denominada elemento de respuesta en la región promotora de genes. Ligandos de la dieta como los ácidos grasos y retinoides se unen a este heterodímero iniciando un cambio conformacional que le permite unirse a un complejo coactivador, lo que inicia la desacetilación de histonas y la transformación de la cromatina nuclear necesarias para la transcripción de un gen. Este fenómeno se amplifica en el núcleo y determina la tasa de actividad metabólica de diversas enzimas de las vías lipogénicas.

Figura 2. Mecanismo de acción de los ácidos grasos y retinoides para inducir la transcripción genética

agonista de ligandos sobre ellos o sobre el heterodímero desencadena la misma respuesta, por lo que hablamos de sinergismo funcional. Esta acción sinérgica y permisiva es la que actúa en la regulación a corto y largo plazo de diversas rutas metabólicas en respuesta a los cambios en la ingesta. En contraste, los heterodímeros RXR que contienen un receptor no permisivo (como el receptor de la vitamina D y el receptor de la hormona tiroidea) pueden ser activados solamente por los ligandos agonistas del receptor nuclear asociado. La principal función de estos receptores nucleares no permisivos es la de regular la expresión genética hormonal del organismo.⁴⁷⁻⁴⁹

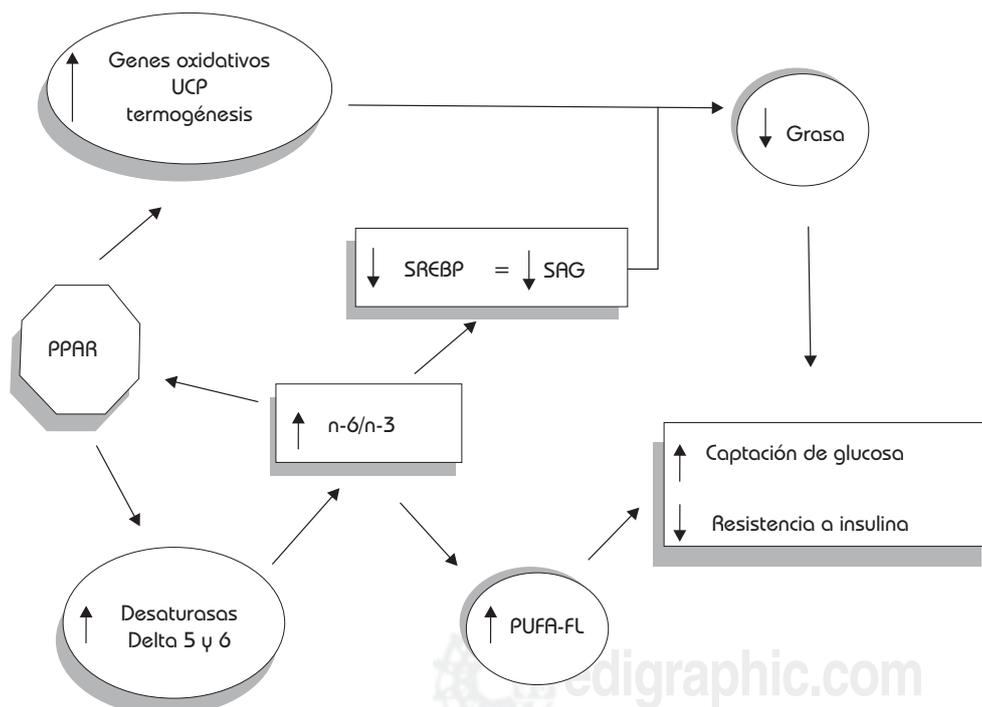
RECEPTORES NUCLEARES Y SU PAPEL EN EL METABOLISMO DE LÍPIDOS Y OBESIDAD

La regulación de la transcripción genética por los ácidos grasos se debe a cambios en la actividad o abundancia de al menos cuatro familias de factores transcripcionales nucleares (de sus siglas en inglés): PPAR, LXR, HNF-4 alfa (Factor hepático nuclear 4 alfa) y SREBP (Proteína de unión al elemento regulador de esteroides). Todos ellos son miembros de la superfamilia de receptores nucleares de esteroi-

des y de la hormona tiroidea, a excepción del SREBP que se relaciona a factores asociados a la leucina (Cuadro 1).⁵⁰

Los PPAR son los factores más importantes y mejor estudiados a la fecha. Se conocen tres isoformas: PPAR alfa, localizado predominantemente en hígado, corazón, músculo esquelético, intestino y riñón; PPAR beta-sigma, de localización universal en el organismo, y el PPAR gamma expresado principalmente en el tejido adiposo y macrófagos. Todas las isoformas actúan mediante su interacción con el heterodímero RXR-RN antes descrito que modifica la expresión genética de varios genes relacionados con el metabolismo de lípidos y de hidratos de carbono. Todos los ácidos grasos n-3 y n-6 activan los PPAR, en especial al PPAR alfa. Este mecanismo también es compartido por ciertos fármacos tales como los fibratos (que estimulan el PPAR alfa) y el troglitazone (que activa PPAR gamma).⁵⁰⁻⁵² En cambio, los ácidos grasos de cadena larga y monoinsaturados poseen una menor afinidad por todos los PPAR.

Los PPAR participan de forma compleja luego de una ingesta rica en grasas, pues modifican la expresión de genes que participan en la captación de ácidos grasos por la mucosa intestinal, en el transporte de éstos por las



SAG: Sintetasa de ácidos grasos; FL: Fosfolípidos

Los AGPI modifican genéticamente dos factores de transcripción nuclear: aumentan la actividad de los PPAR y recíprocamente disminuyen la acción de los SREBP, lo que ocasiona aumento de la tasa oxidativa y de la producción de calor fútil por las UCP, acompañadas de lipogénesis reducida. Los AGPI sufren además transformación por las desaturasas delta 5 y 6 permitiendo su incorporación a la membrana celular, lo que ocasiona mayor captación de glucosa y menor resistencia a la insulina.

Figura 3. Esquema de las acciones de AGPI (OMEGA 6 y 3) sobre el metabolismo de lípidos.

Cuadro I. Factores de transcripción nuclear influenciados por los ácidos grasos y sus vías de acción.

Factor transcripcional	Vía de acción	Tipo de ácidos grasos
PPAR gamma	El complejo PPAR-RXR regula la transcripción genética de enzimas que controlan la tasa oxidativa de lípidos	Ácidos grasos saturados , poliinsaturados y retinoides
LXR	Estimula genes de síntesis biliar	Ácidos grasos de cadena larga y oxisteroles
SREBP	1c: Estimula transcripción de genes para enzimas de síntesis de ácidos grasos	Ácidos grasos poliinsaturados
HNF-4alfa	Estimula genes de síntesis, lipoproteínas y del metabolismo de hidratos de carbono	Ácidos grasos poliinsaturados

diferentes lipoproteínas y en la tasa de utilización intracelular. En periodos de ayuno, también en conjunto determinan el catabolismo de lípidos para garantizar la formación de cetonas como combustibles.⁵⁰

Los PPAR alfa están compuestos de 468 aminoácidos que son codificados por el cromosoma 22. Su principal efecto es el de modular la tasa de betaoxidación de lípidos a partir del control de la expresión de la AcilCoA oxidasa, en especial durante la fase de ayuno que ocurre entre la ingesta de alimentos o durante la inanición; además, regula la eficiencia de la tasa de oxidación de lípidos musculoesquelético en situaciones de ejercicio o entrenamiento.⁵³ Actualmente, el polimorfismo más asociado a diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia ocurre en el codón 162 a partir de la sustitución de guanina por citosina.⁵⁴

Por otra parte, los PPAR gamma están compuestos por 505 aminoácidos que se codifican en el cromosoma 3. Se distribuye principalmente en el tejido adiposo, localizándose a nivel nuclear íntimamente asociado al heterodímero RXR. Sirve de ligando para los ácidos grasos de la dieta y promueve la expresión de la AcilCoA oxidasa por lo que controla la tasa de betaoxidación de lípidos; asimismo participa en la diferenciación del adipocito y homeostasis de glucosa. Este espectro de acciones mediadas por este factor se evidencian claramente en las lipodistrofias parciales familiares que consisten en un conjunto de enfermedades genéticas heterogéneas manifestadas por pérdida de los depósitos subcutáneos de tejido graso asociados con resistencia a insulina, diabetes mellitus y dislipidemia.⁵⁵

El principal polimorfismo asociado a obesidad en el PPAR gamma ocurre en el codón 12, y consiste en la sustitución de una citosina por guanina (CCA por GCA), lo que resulta en la sustitución de una prolina por alanina. En el 2003 un metaanálisis que incluyó a 19,136 sujetos de todos los estudios disponibles en esa fecha encontró una asociación entre este polimorfismo e índices de masa corporal mayores de 27, asociación que se hacía más evidente en aquellos obesos con índice de masa corporal mayor de 30 kg/m².⁵⁶

En la actualidad se sabe que para que se den estos fenómenos mediados por los PPAR también se necesita de la estimulación o inhibición del resto de receptores nucleares que a continuación se mencionarán.

Los SREBP, pertenecen a la familia de factores transcripcionales inicialmente identificados por su propiedad de asociarse a secuencias de nucleótidos específicos que también son ligandos de los metabolitos derivados del esteroles (esta secuencia se denomina SRE: Elementos de respuesta al esteroles). Los SREBP poseen tres isoformas, de las cuales la más importante es el SREBP-1c.

Es una proteína localizada en la membrana del retículo endoplásmico y que bajo la acción de los ácidos grasos sufre maduración para luego migrar al núcleo donde actúa sobre los SRE en las regiones promotoras de varios genes reguladores de la síntesis de lípidos y metabolismo de colesterol. Los AGPI inhiben la maduración de los SREBP por lo que de forma postranscripcional inhiben la lipogénesis. Esta inhibición es dependiente de la longitud de la cadena de carbonos y el grado de saturación, por lo que los ácidos eicosapentanoico y araquidónico son inhibidores más potentes que los ácidos oleico o linoleico (Figura 3).^{55,57}

Los LXR alfa se localizan de forma abundante en hígado, riñones, intestino y tejido adiposo. Se encuentran asociados al sitio RXR del heterodímero RXR-RN (Receptor de ácido cis-retinoico y receptor nuclear). Los AGPI ejercen la inhibición de la lipogénesis a través de este receptor por dos mecanismos posibles: Compiten con los oxisteroles por la unión con RXR antagonizando la inducción del SREBP1-c, o mediante la activación de los PPAR alfa y gamma que a su vez disminuyen la actividad del SREBP1-c.^{55,57}

El HNF-4alfa es uno de las seis isoformas de receptores nucleares hepáticos. Participa en la regulación de la diferenciación del hepatocito y en la secreción de colesterol y lipoproteínas. Se expresa principalmente en hígado, riñones, intestino y páncreas. Los ácidos grasos saturados inducen mediante este receptor la formación de colesterol y lipoproteínas, mientras los ácidos grasos poliinsaturados como el ácido linoleico ejercen la acción contraria.^{55,57}

Polimorfismos de este factor se han relacionado al MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), probablemente por su participación en la regulación del metabolismo de hidratos de carbono mediante la tasa de actividad de la fosfoenolpiruvato carboxilasa.⁵⁷

CONCLUSIONES

La obesidad es el resultado de la suma de complejos factores sociales y biológicos en sujetos genéticamente susceptibles. Existen diversos modelos genéticos que explican las tendencias familiares, étnicas e individuales a desarrollar sobrepeso. En los últimos años, el advenimiento de la comprensión del tejido adiposo marrón y blanco como órganos activos y biológicamente funcionales que determinan la termogénesis adaptativa y la regulación neuroendocrina han redefinido antiguos paradigmas, introduciendo el concepto de regulación de la expresión genética como parte fundamental de todo control y adaptación metabólica ante cambios en la ingesta a corto y largo plazo.

La regulación de la expresión genética que interviene en la susceptibilidad de desarrollar obesidad se lleva a cabo en dos sistemas. En primer lugar, las proteínas desacopladoras mitocondriales en el tejido adiposo marrón son las responsables de intervenir en el flujo de electrones de la cadena respiratoria, interfiriendo en la formación de energía que será utilizada en diversas rutas anabólicas. En segundo lugar, factores nucleares actúan en conjunto para la regulación de diversos genes que modifican la maduración del adipocito, sus funciones y la tasa de oxidación.

Los ácidos grasos de la dieta, en especial los del tipo poliinsaturados son capaces de modificar estas dos rutas metabólicas mediante represión o estimulación de diversos genes involucrados en el metabolismo de lípidos. Esta acción es específica y necesaria para la adaptación a largo plazo ante diversos tipos de dieta.

Los efectos genéticos de los alimentos son más complejos, ya que se modifican a partir de las diferencias en las secuencias de ADN entre individuos llamadas polimorfismos. Aquellos individuos que desde la infancia presentan modificaciones genéticas que alteren su capacidad de termogénesis fútil o la tasa de oxidación de lípidos serán susceptibles con el tiempo a desarrollar obesidad.

La mejor comprensión de estos fenómenos en el futuro hará posible que el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico involucren la identificación de mejores pautas de tratamiento dietético y farmacológico a partir de las diferencias genéticas individuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Global strategy on diet, physical activity and health; Chronic disease information sheets.* World Health Organization 2003; On Line Publication.
2. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, Sepúlveda J. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENS-ANUT 2006.* Instituto Nacional de Salud Pública de México.
3. Bray GA. Risks of obesity. *Endocrinology and Metabolic Clinic of North America* 2003; 32: 787-804.
4. Kaur H, Hyder ML, Poston WS. Childhood overweight: an expanding problem. *Treatments in Endocrinology* 2003; 2(6): 375-388.
5. Thompson D, Wolf AM. The medical-care cost burden of obesity. *Obesity Reviews* 2003; 2(3): 189-197.
6. Paulo A, Serra E, Bonet ML, Picó C. Obesity: Molecular bases of a multifactorial problem. *European Journal of Nutrition* 2000; 39: 127-144.
7. Paulo A, Bonet ML, Picó C, Rodríguez AM. Nutrigenómica y obesidad. *Revista Médica de la Universidad de Navarra* 2004; 2: 36-48.
8. Chaffee RR, Allen JR. Effects of ambient temperature on the resting metabolic rate of cold- and heat-acclimated Macaca mulatta. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A. Physiology* 1973; 44: 1215-1225.
9. Griggio MA. The participation of shivering and nonshivering thermogenesis in warm and cold-acclimated rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A. Physiology* 1982; 73: 481-484.
10. Lindberg O. *Brown adipose tissue.* New York: American Elsevier Publishing, 1970.
11. Argypoulos G, Harper ME. Molecular biology of thermoregulation invited review: Uncoupling proteins and thermoregulation. *Journal of Applied Physiology* 2002; 92: 2187-2198.
12. Borecky J, Maria IG, Arruda P. Mitochondrial uncoupling proteins in mammals and plants. *Bioscience Reports* 2001; 2: 201-212.
13. Ricquier D, Bouillaud F. Mitochondrial uncoupling proteins: from mitochondria to the regulation of energy balance. *Journal of Physiology* 2000; 529: 3-10.
14. Collins S, Cao W, Kiefer D, Dixon T, Medvedev A, Onuma K, Surwit R. Adrenoreceptors, uncoupling proteins, and energy expenditure. *Experimental Biology Medicine* 2001; 226(11): 982-990.
15. Ricquier D, Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochemistry Journal* 2000; 345: 161-179.
16. Rial E, Gonzalez-Barroso MM. Physiological regulation of the transport activity in the uncoupling proteins UCP1 and UCP2. *Biochemistry and Biophysics Acta* 2001; 1504: 70-81.
17. Canon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiology Review* 2003; 278-337.
18. Rolfe DF, Brand MD. Contribution of mitochondrial proton leak to skeletal muscle respiration and to standard metabolic rate. *American Journal of Physiology and Cell Physiology* 1996; 271: C1380-1389.
19. Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiology Review* 1997; 77: 731-758.
20. Ricquier D, Fleury C, Larose M, Sanchis D, Pecqueur C, Raimbault S, Gelly C, Vacher D, Cassard-Doulcier AM, Levi-Me-

- yrueis C, Champigny O, Miroux B, Bouillaud F. Contribution of studies on uncoupling proteins to research on metabolic diseases. *Journal of Internal Medicine* 1999; 245: 637-642.
21. Tu N, Chen H, Winnikes U, Reinert I, Marmann G, Pirke KM, Lentz KU. Molecular cloning and functional characterization of the promoter region of the human uncoupling protein-2 gene. *Biochemistry and Biophysics Research Communication* 1999; 265: 326-334.
 22. Sesti G, Perego L, Cardellini M, Andreozzi F, Ricasoli C, Vedani P, Guzzi V, Marchi M, Paganelli M, Fera G, Pontiroli AE, Hribal ML, Folli F. Impact of common polymorphism in candidate genes for insulin resistance and obesity on weight loss of morbidly obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(9): 5064-5069.
 23. Bouchard C, Dionne FT, Simoneau JA, Boulay MR. Genetics of aerobic and anaerobic performances. *Exercise Sport Science Reviews* 1992; 20, 27.
 24. Nagai N, Sakane N, Massako L, Hamada T. The -3826 A-G variant of the uncoupling Protein-1 gene diminishes postprandial thermogenesis after a high fat meal in healthy boys. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88(12): 5661-5667.
 25. Gonzalez BMM, Ricquier D, Cassard-Doulcier AM. The human uncoupling protein-1 gene (UCP1): Present status and prospective in obesity research. *Obesity Reviews* 2000; 1: 61-72.
 26. Forga U, Corbalan M, Martí A, Fuentes C, Martínez-González MA, Martínez A. Influencia del polimorfismo -3826 A/G en el gen de la UCP1 sobre los componentes del síndrome metabólico. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2003; 26(2): 231-236.
 27. Clement K, Ruiz J, Cassard-Doulcier AM, Bouillaud F, Ricquier D, Basdevant A. Additive effect of A/G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the trp64arg mutation of the beta-3-adrenergic receptor gene on weight-gain in morbid-obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1996; 20: 1062-1066.
 28. Unhammer SA, Hansen T, Borch-Johnsen K, Pedersen O. Studies of the synergistic effect of the adrenergic receptor gene and the -3826 A/G variant of the uncoupling protein-1 gene on features of obesity and insulin resistance in a population-based sample of 379 young Danish subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 3151-3154.
 29. Kiec-Wilk B, Wybrańska I, Malczewska-Malec M, Leszczynska-Golabek L, Patryka L, Niedbal S. Correlation of the -3826 A/G polymorphism in the promoter of the uncoupling protein 1 gene with obesity and metabolic disorders in obese families from southern Poland. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2002; 53: 477-490.
 30. Miyoshi S, Masahiro N, Kawashima H, Ueda K, Sakagashira S, Furuta H, Matsumoto E, Hanabusa T, Sasaki H, Nanjo K. Uncoupling Protein 2 promoter polymorphism -866 G/A affects its expression in β -cells and modulates clinical profiles of Japanese Type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2004; 53: 482-485.
 31. Bulotta A, Ludovico O, Coco A, Di Paola R, Quattrone A, Corella M, Pellegrini F, Prudente S, Trischitta V. The common -866G/A polymorphism in the promoter region of the UCP-2 gene is associated with reduced risk of type 2 diabetes in Caucasians from Italy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(2): 1176-1180.
 32. D'Adamo M, Perego L, Cardellini M, Marini MA, Frontoni S, Andreozzi F, Sciacqua A, Lauro D, Sbraccia P, Federico M, Paganelli M, Pontiroli AE, Lauro R, Perticone F, Folli F, Sesti G. The -866 A/A genotype in the promoter of the human uncoupling protein 2 gene is associated with insulin resistance and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(7): 1905-1910.
 33. Matthijs KC, Mensink M, Shrauwen P. Human uncoupling protein-3 and obesity: An Update. *Obesity Research* 2003; 11: 1429-1443.
 34. MaMacLellan JD, Gerrits MF, Gowing A, Smith PJ, Wheeler MB, Harper ME. Physiological increases in uncoupling protein 3 augment fatty acid oxidation and decrease reactive oxygen species production without uncoupling respiration in muscle cells. *Diabetes* 2005; 54(8): 2343-2350.
 35. Schrauwen P, Saris WH, Hesselink MK. An alternative function for human uncoupling protein 3: Protection of mitochondria against accumulation of nonesterified fatty acids inside the mitochondrial matrix. *FASEB Journal* 2001; 15(13): 2497-2502.
 36. Schrauwen P, Hoeks J, Schaart G, Kornips E, Binas B, Van De Vusse GJ, Van Bilsen M, Luiken JJ, Coort SL, Glatz JF, Saris WH, Hesselink MK. Related articles, uncoupling protein 3 as a mitochondrial fatty acid anion exporter. *FASEB Journal* 2003; 17(15): 2272-2274.
 37. Brand MD, Esteves TC. Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Cell Metabolism* 2005; 2: 85-93.
 38. Esteves TC, Brand MD. The reactions catalyzed by the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Biochimica et Biophysica Acta* 2005; 1709(1): 35-44.
 39. Murray AJ, Anderson RE, Watson GC, Radda GK, Clarke K. Uncoupling proteins in human heart. *The Lancet* 2004; 364(9447): 1786-1788.
 40. Pégrier J-P, Le May C, Girard J. Control of gene expression by fatty acids. *The Journal of Nutrition* 2004; 2444S-2449S.
 41. Sampath H, Ntambi J. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annual Reviews of Nutrition* 2005; 25: 317-340.
 42. Bachmann C, Koletzko B. Genetic expression and nutrition. Nestlé nutrition workshop series. *Pediatric Program* 2003.
 43. Simopoulos A, Ordovas J. Nutrigenetics and nutrigenomics. *World Review of Nutrition and Dietetics* 2004; 93: 41-76; 99-133.
 44. Shulman AL, Mangelsdorf DJ. Retinoid X receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353: 604-615.
 45. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001; 294: 1866-1870.

46. Shulman AL, Mangelsdorf DJ, Ranganathan R. Structural determinants of allosteric ligand activation in RXR heterodimers. *Cell* 2004; 116: 417-429.
47. Mangelsdorf DJ, Ong ES, Dyck JA, Evans RM. Nuclear receptors that identifies a novel retinoic acid response pathway. *Nature* 1990; 345: 224-229.
48. Greschik H, Moras D. Structure-activity relationship of nuclear receptor-ligand interactions. *Current Topics in Medicine and Chemistry* 2003; 3: 1573-1579.
49. Hermanson O, Glass CK, Rosenfield MG. Nuclear receptors coregulators: multiple modes of modification. *Trends in Endocrinology Metabolism* 2002; 13: 55-60.
50. Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Be fit or be sick: Peroxisome proliferator-activated receptors are down the road. *Molecular Endocrinology* 2004; 18(6): 1321-1332.
51. Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proceedings of National Academy of Science USA* 1997; 94: 4318-4323.
52. Wolfrum C, Borrmann CM, Borchers T, Spener F. Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator-activated receptors alpha-and gamma-mediated gene expression via liver fatty acid binding protein: a signaling path to the nucleus. *Proceedings on National Academy of Science USA* 2001; 98: 2323-2328.
53. Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP. A critical role for the peroxisome proliferators-activated receptor alpha in the cellular fasting response: the PPAR alpha null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. *Proceedings of National Academy of Science USA* 1999; 96: 7473-7478.
54. Flavell DM, Ireland H, Stephens JW, Hawe E, Acharya J, Mather H, Hurel SJ, Humphries SE. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variation influences age of onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(2): 582-586.
55. Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Be fit or be sick: peroxisome proliferators-activated receptors are down the road. *Molecular Endocrinology* 2004; 18: 1321-1332.
56. Masud S, Ye S, "On behalf of the SAS group". Effect of the peroxisome proliferators activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a metaanalysis. *Journal of Medicine Genetics* 2003; 40: 773-780.
57. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annual Reviews of Nutrition* 2005; 25: 317-340.