

SUMARIO

Entrevista

Francesc Villarroya
IP del CIBERobn

Grupo de investigación

Biología molecular y regulación génica del tejido adiposo y sus patologías

**BIOLOGÍA MOLECULAR Y
REGULACIÓN GÉNICA DEL TEJIDO
ADIPOSO Y SUS PATOLOGÍAS**

PERFIL

Francesc Villarroya es catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Barcelona y director de investigación del laboratorio de Genética y Biología Molecular de Proteínas Mitocondriales y Patologías Asociadas. Además de director del Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona.

En la actualidad su actividad investigadora se centra en el control transcripcional de la expresión génica de las proteínas mitocondriales, en los mecanismos moleculares de diferenciación de células adipocitarias y musculares y en la relación de los dos procesos anteriormente mencionados con la obesidad, diabetes y lipodistrofias.

Ha publicado numerosos artículos en revistas internacionales y nacionales, ha participado en la elaboración de capítulos para libros y en la edición de uno de ellos. Además de dirigir tesis doctorales, tesinas de licenciatura y másteres experimentales entre otros.

ENTREVISTA

Francesc Villarroya,
IP del CIBERobn



¿Cuál es la actividad científica y las áreas/líneas de trabajo que vertebran su acción?

Nuestro equipo es un grupo de investigación básica en biomedicina, es decir, una parte muy importante de nuestra actividad intenta comprender los procesos biológicos que subyacen a las alteraciones propias de la obesidad, qué la causa y cuáles son sus repercusiones, mediante estudios experimentales. Estas investigaciones se producen a muy distintos niveles, desde la investigación del metabolismo de las células adiposas al estudio de modelos animales con mutaciones genéticas inducidas y, también, estudios en material procedente de pacientes. Nos interesa especialmente conocer a

“Uno de nuestros retos actuales pasa por descubrir si existen adipoquinas “pardas” que estimulen el gasto energético en el conjunto del organismo”

través de qué mecanismos los nutrientes y las hormonas actúan sobre los genes y afectan mediante ello al conjunto del funcionamiento del organismo. Asimismo, nos interesa conocer los mecanismos por los que la acumulación de grasas en el tejido adiposo altera la expresión génica y el conjunto del metabolismo en las personas obesas.

¿Qué perfil profesional debe tener un investigador para poder formar parte de la plantilla del grupo?

Los miembros de nuestro equipo son normalmente investigadores formados en biología experimental, biotecnología, bioquímica, farmacia o disciplinas afines. Muchos de ellos poseen estudios de post-grado en Biomedicina. Nuestro grupo tiene un perfil variado de investigadores, que comprende desde investigadores senior, normalmente profesores universitarios, hasta investigadores postdoctorales junior y también investigadores en formación doctoral. La dimensión internacional de nuestro trabajo marca también el perfil profesional del grupo, que acoge a menudo investigadores extranjeros que de-

sarrollan sus investigaciones en nuestro equipo. Existe también un perfil asociado a la formación, somos un equipo universitario y por tanto nuestra actividad sirve de marco para la formación de profesionales en la investigación sobre obesidad y temas relacionados.

Dado que la obesidad es una enfermedad multifactorial de proporciones epidémicas, ¿ha de ser su abordaje investigador esencialmente multidisciplinar?, ¿cómo debe enfrentarse un científico a este reto?

La necesidad de un abordaje multidisciplinar a los problemas de salud es algo actualmente evidente, no sólo para la obesidad sino probablemente para el estudio de todo tipo de patologías. En nuestro caso, siempre dentro del ámbito experimental que nos caracteriza, hemos desarrollado un equipo con capacidades complementarias que integra a investigadores con experiencia en genética, bioquímica o endocrinología experimental. Pero para nosotros, una parte importante de la interdisciplinaridad, sobre todo en la relación investigación básica/investigación clínica, nos la aporta el

“Uno de los protagonistas de nuestra investigación actual son las sirtuínas. Proteínas reguladoras de muchos procesos biológicos importantes, como el envejecimiento, que se encuentran fuertemente alteradas en la obesidad”.

propio CIBERobn, que desde su creación nos ha facilitado enormemente un abordaje global a la investigación sobre la obesidad. Los tiempos en los que la investigación en salud se podía realizar desde compartimentos casi estancos, los fisiólogos por un lado, los genetistas por otro, etc., han pasado. Vivimos en la actualidad una especie de “re-unificación” de las antiguas disciplinas en ciencias de la vida. Ello no significa que todo investigador deba saber hacer de todo, pero sí que debe tener una visión global del problema a investigar, en este caso la obesidad. Un colega de mi universidad dice, de forma un tanto jocosa, que la multidisciplinaridad, en la investigación biomédica actual, es una especie de retorno al Renacimiento. Lástima que no todos los investigadores podamos ser Leonardo da Vinci pero debemos esforzarnos en ello.

¿Qué nuevos actores en los mecanismos de control de la homeostasis energética están estudiando como canal preventivo-terapéutico de la obesidad?

Aparte de otros factores de los que hablaremos después, uno de los protagonistas centrales de nuestra investigación actual son las sirtuínas. Se trata de proteínas reguladoras de muchos procesos biológicos importantes, como el envejecimiento, que estamos observando que se encuentran fuertemente alteradas en la obesidad. Asimismo, son las proteínas activadas por

compuestos nutricionales como el resveratrol, presente en el vino tinto y con efectos saludables. Tenemos la sospecha, fundada en resultados de nuestro laboratorio, de que la



obesidad interfiere con el funcionamiento normal de las sirtuínas y ello es una de las causas del deterioro de la salud del paciente obeso.

Los mecanismos de activación de la grasa parda constituyen una de las áreas de estudio del grupo que usted dirige. ¿Qué diferencia el tejido adiposo pardo del blanco? ¿Se podría

decir que hay grasa buena y mala?

Efectivamente, nuestro grupo lleva muchos años estudiando el funcionamiento de la grasa parda. Ello es debido a que el tejido adiposo pardo tiene

poso pardo hace lo opuesto, “quemar” energía. No olvidemos que la obesidad es el resultado de un desequilibrio en la gestión de la energía metabólica que se produce no sólo por un exceso en la entrada de energía en el organismo (por exceso de ingestión de alimentos) sino también por una deficiencia en el gasto energético. Desde hace años, los modelos animales han demostrado que el principal lugar de esta eliminación de calorías es la grasa parda, donde se produce un proceso muy específico de gasto energético denominado termogénesis adaptativa. Cuando en un animal de laboratorio se produce, por motivos genéticos o inducidos, una inactivación de la grasa parda, el animal se vuelve obeso. Desde hace unos pocos años sabemos, de forma fehaciente, que este proceso ocurre también en los humanos y todo hace pensar que las personas con una grasa parda activa son más resistentes a desarrollar obesidad. En este sentido, desde la óptica de la obesidad, sí que la grasa parda sería la “buena” y la

grasa blanca la “mala”, pero, como todo en la vida, es cuestión de no pasarse. Tener de-

un papel fisiológico opuesto al tejido adiposo blanco. Mientras que el tejido adiposo blanco (al que nos referimos normalmente cuando decimos tejido adiposo, o grasa, sin especificar más) es el encargado de almacenar energía en forma de lípidos, y lo hace en exceso en la obesidad, el tejido adi-

“Todo hace pensar que las personas con grasa parda activa son más resistentes a desarrollar obesidad”.

demasiada poca grasa blanca en el organismo tampoco es positivo, y las personas con enfermedades asociadas a demasiada poca grasa blanca (como la anorexia nerviosa) tienen multitud

de problemas metabólicos y hormonales por falta de tejido adiposo blanco.

Recientemente han descubierto que la hormona FGF21, producida por el hígado como respuesta a la ingesta de alimentos, activa la grasa parda. Hito que supone una importante vía de tratamiento anti-obesidad, ¿a qué es debido?

Por lo que he comentado antes, un objetivo farmacológico obvio en el tratamiento de la obesidad es intentar activar la grasa parda, para favorecer que la persona elimine al máximo el exceso de calorías que pueda ingerir con su dieta.

Hasta ahora el único mecanismo conocido para ello es utilizar los



denominados activadores beta-adrenérgicos, que mimetizan el proceso fisiológico de activación de la grasa parda en respuesta a estímulos como la dieta o el frío ambiental. No obstante, ello se ha demostrado imposible ya que la activación de este sistema mediante fármacos es, de hecho, como provocar un aumento generalizado de la adrenalina en el organismo, y órga-

LA GRASA PARDA

Una de nuestras líneas de investigación es el papel endocrinológico de la grasa parda. A partir del descubrimiento de la leptina, se reconoció el tejido adiposo blanco como un verdadero órgano endocrino que produce una miríada de proteínas con acción hormonal (las denominadas adipoquinas) que afectan a todos los otros tejidos del organismo. Pensamos que podría ocurrir algo análogo con la grasa parda. Hasta ahora creemos que su función es sólo el “quemar” sustratos metabólicos, y también sabemos que no produce las adipoquinas típicas del tejido adiposo blanco. ¿Podría ocurrir que la grasa parda produjera adipoquinas “pardas” especiales, con una función de estímulo del gasto energético en el conjunto del organismo? Quizá ello explicaría que, más allá de su función termogénica, cantidades moderadas de grasa parda activa influyan en el conjunto del organismo. Identificar una molécula señalizadora, producida por la grasa parda, y capaz de favorecer el gasto energético en todo el organismo, sería un hito importante y un candidato de primer orden como herramienta terapéutica para la obesidad. Explorar si existen las adipoquinas “pardas” con las propiedades descritas, es una de las líneas de investigación más novedosas dentro de nuestro equipo.

nos como el corazón responden de manera indeseada, produciéndose taquicardia, arritmias y en general un riesgo cardiaco inasumible. Necesitamos, por tanto, otros mecanismos alternativos, más específicos, de estimulación de la grasa parda. La identificación de la nueva hormona FGF21, que actúa mediante mecanismos totalmente distintos a la activación adrenérgica, como activadora de la grasa parda es pues una esperanza en esta línea de investigación.

También en esta línea, están estudiado la relación entre los niveles de FGF21 y alteraciones metabólicas en pacientes con VIH-1. ¿Qué conclusiones se pueden extraer? ¿Por qué este grupo de población?

Al cabo de pocos años de establecerse los tratamientos anti-retrovirales efec-

tivos en el tratamiento de personas infectadas por el VIH se observó que, pese al éxito incuestionable en mejorar la esperanza de vida de los pacientes, se producía un efecto secundario indeseado en muchos de ellos: la denominada lipodistrofia. Consiste en una alteración de la distribución de grasa corporal que combina una pérdida de grasa en la cara, brazos y piernas con una acumulación intra-abdominal como la que se produce típicamente en la obesidad visceral. Ello produce no sólo cierta desfiguración en el paciente, sino alteraciones globales como dislipemia, propensión a la diabetes y riesgo cardiovascular, similares a la obesidad. Fue una gran sorpresa, nadie hubiese anticipado que el tejido adiposo sería la principal diana de efectos secundarios tras esos tratamientos. Aquí se ha producido un ejemplo importante de la multi-disciplinariedad de la que hablábamos antes. La activa investigación en esos pacientes ha proporcionado una información valiosísima sobre qué mecanismos biológicos y patológicos controlan la cantidad de grasa y en qué zonas anatómicas, con aplicación inmediata a los estudios de obesidad y que difícilmente se hubiesen apreciado partir de otro tipo de estudios. Hace unos pocos años publicamos en el International

Journal of Obesity, una de las revistas internacionales de referencia en el ámbito de la obesidad, un extenso estudio de revisión denominado "Lipodystrophy in HIV patients: lessons for obesity research". El título ya dice cuál es el mensaje y la importancia de este diálogo permanente entre investigadores de distintas especialidades convergiendo en un mismo problema: qué controla la cantidad de tejido adiposo en un ser humano y cómo, cuando ello se altera, repercute en su salud. En el caso de FGF21, hemos observado las chocantes similitudes en las alteraciones de esta hormona en pacientes infectados por VIH y lipodistrofia, y en pacientes obesos, que hacen pensar en su posible uso terapéutico en un futuro en relación con ambas patologías.

La identificación de nuevos factores reguladores de origen nutricional marca un capítulo importante de su actividad, ¿Qué avances destacaría en este apartado?

Tradicionalmente habíamos pensado en los nutrientes como meros proveedores de energía al organismo. Hoy sabemos que determinados nutrientes tienen acciones reguladoras más finas, que se producen por activación o represión de señales metabólicas en el organismo. Un buen ejemplo

son los ácidos grasos, presentes en las grasas de la dieta. Estas moléculas no sólo nos dan energía o, si las consumimos en exceso, acaban almacenándose en el tejido adiposo, sino que también influyen en la expresión génica. Poseemos unas proteínas receptoras, denominadas PPAR, que reconocen con mayor o menor afinidad moléculas lipídicas, que se activan y ello repercute en complejos procesos de expresión de genes clave para el metabolismo. El propio desarrollo del tejido adiposo, o la capacidad del hígado para procesar las grasas, se hallan bajo la influencia de cómo las propias grasas activan la expresión de genes a través de las PPAR. Un reto actual es conocer bien estos procesos, qué tipo de grasas influyen más o menos, para establecer pautas de alimentación

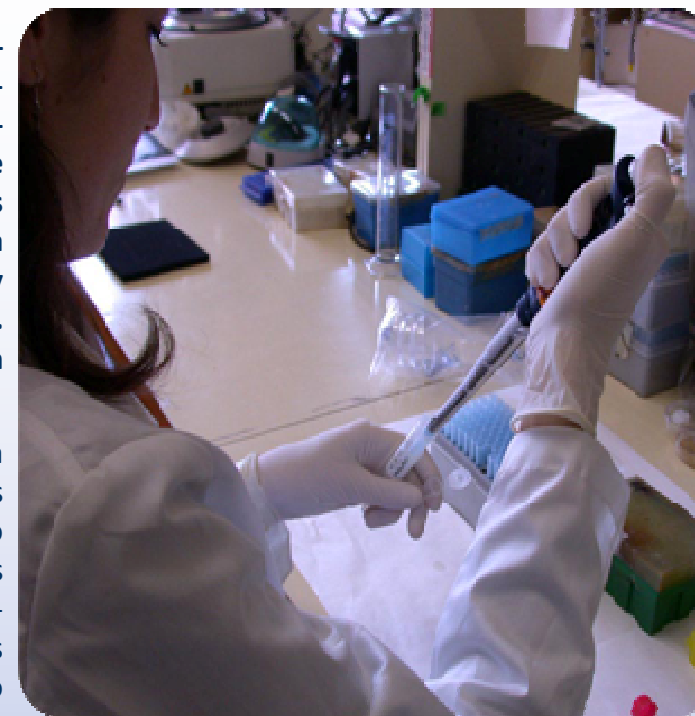
"En el caso de FGF21 hemos observado las similitudes en las alteraciones de esta hormona en pacientes infectados por VIH y lipodistrofia y en pacientes obesos que hacen pensar en su posible uso terapéutico en un futuro en relación con ambas patologías".

que favorezcan la estimulación de los procesos metabólicos más saludables.

Usted coordina uno de los 8 programas que articulan las líneas maestras de la investigación del CIBERObn hasta los próximos 2

años. El desarrollo y validación de modelos biológicos permitirá el desarrollo y validación de modelos experimentales que abrirán la puerta a nuevas dianas terapéuticas para combatir la obesidad y complicaciones asociadas. ¿Qué pasos se han dado en esta dirección?

En la investigación sobre la obesidad, como en muchas otras patologías, el estudio directo de los pacientes es una tarea esencial. No obstante, por obvios motivos éticos y logísticos, este tipo de estudios tienen grandes limitaciones. El desarrollo y estudio de modelos biológicos es por tanto imprescindible para orientar la investigación. Nuestro programa pretende potenciar este tipo de estudios y, pese a lo reciente de su implementación, tenemos ya avances importantes. Por ejemplo, bajo el liderazgo del Dr. Tena Sempere se han establecido modelos animales de interacción entre dieta y factores gonadales que van a ser estudiados exhaustivamente por distintos grupos del CIBERObn de acuerdo con sus especialidades científico-tecnológicas, y ello va a proporcionar un volumen de información impensable sin una estructura como el CIBERObn. Otro ejemplo: el equipo de la Dra. Frühbeck ha desarrollado un modelo animal para la investigación de las consecuencias de la cirugía bariátrica que va a ser, asimismo, estudiado en red, y permitirá caracterizar



fenómenos asociados a estas intervenciones quirúrgicas que serían totalmente imposibles de analizar directamente en pacientes. Hemos generado una base de datos de modelos animales con modificaciones genéticas relevantes para la obesidad, accesible on-line, y que será de gran utilidad para el CIBERObn y otros investigadores; tenemos programado un curso internacional de formación especializada en el empleo de modelos animales para el estudio de la obesidad; un workshop sobre cómo utilizar modelos celulares y animales para detectar nuevas dianas de tratamiento... En fin, estamos en los inicios pero, sin duda, la estructura en red del CIBERObn está proporcionando unas sinergias muy prometedoras que refuerzan nuestro entusiasmo en el desarrollo del programa.

BIOLOGÍA MOLECULAR Y REGULACIÓN GÉNICA DEL TEJIDO ADIPOSO Y SUS PATOLOGÍAS

ORGANIGRAMA

Jefe de grupo

Villarroya, Francesc

Amat Ferré, Ramón

Armengol Mansilla, Jordi

Cereijo Téllez, Rubén

Díaz Delfín, Julieta

Gallego Escuredo, José Miguel

Giralt Coll, Albert

Miembros

Giralt Oms, Marta

Iglesias Coll, Roser

Mampel Astals, Teresa

Navarro Reglero, Isis

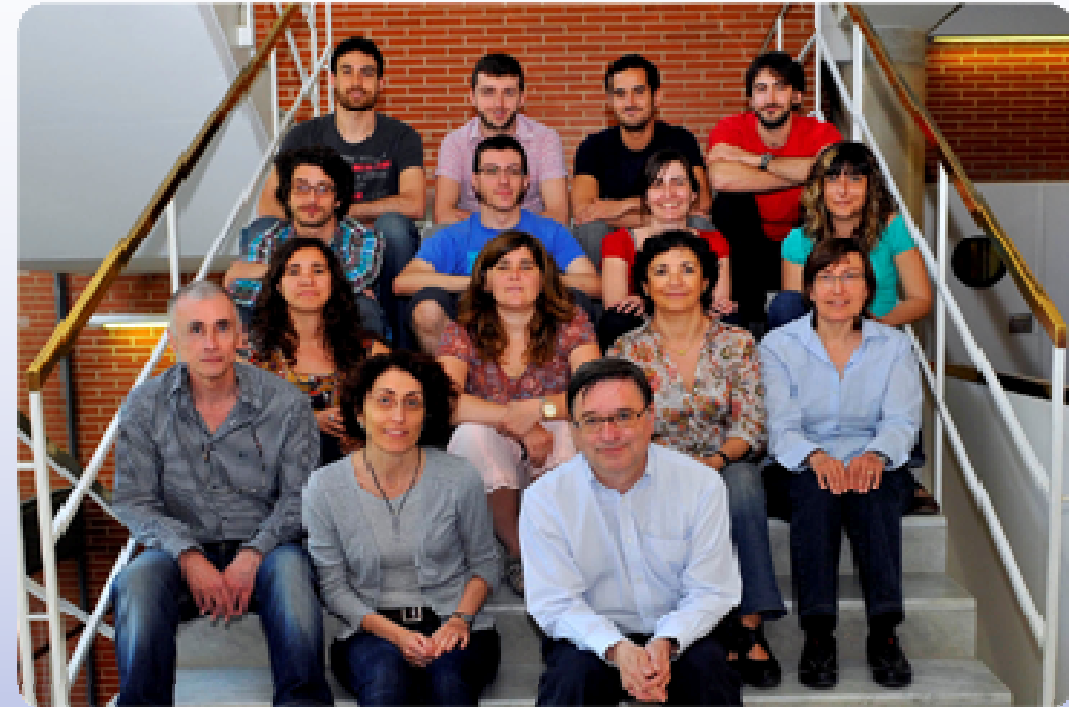
Planavila Porta, Ana

Ribas Aulinas, Francesc

Rosell Mañé, Meritxell

Villarroya Terrade, Joan

Viñas Folch, Octavi



El grupo de investigación del CIBERobn, coordinado por el doctor Francesc Villarroya, está especializado en el estudio de la biología molecular y celular del tejido adiposo y en su relación con el metabolismo energético y sus patologías.

Para ello desarrollan modelos a nivel sub-celular (mitocondrias), celular y animal para el estudio del tejido adiposo y otros tejidos y sistemas celulares implicados en la homeostasis metabólica y las patologías asociadas.

Asimismo, realizan también estudios de las bases moleculares de las alteraciones patológicas del tejido adiposo humano procedente de pacientes.

**Grupo de Biología Molecular y Regulación Génica
del Tejido Adiposo y sus patologías**

Facultad de Biología

Avda. Diagonal, 645

Edificio nuevo, Pl. -1

08028 Barcelona

www.ub.edu/tam

Francesc Villarroya

Tel. 93 4021523

Mail: fvillarroya@ub.edu

CIBERobn

Edificio D 1ª planta | Hospital Clínico Universitario Santiago
de Compostela (CHUS)

Choupana s/n | 15706 Santiago de Compostela

Tel. 981 951 628/ 981 955 076

www.ciberobn.es

The logo for CIBERobn, featuring three blue dots above the word 'ciberobn' in a stylized, lowercase font.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Fondo Europeo de
Desarrollo Regional
"Una manera de hacer Europa"