

SUMARIO

Entrevista

Xavier Remesar Betlloch

IP del CIBERobn

Grupo de investigación

Regulación del Metabolismo
en la Obesidad

REGULACIÓN DEL METABOLISMO EN LA OBESIDAD

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



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

PERFIL

Xavier Remesar, IP del CIBERobn, es catedrático de la Universidad de Barcelona, Doctor en Ciencias (1978) y jefe del grupo de investigación Regulación del Metabolismo en la Obesidad en la Universidad de Barcelona.

Su actividad investigadora gira en torno al estudio del metabolismo nitrogenado y la obesidad, en los últimos años, desde la perspectiva de la interacción lípidos-proteína de la dieta en la generación de señales inflamatorias, sobre todo en modelos del síndrome metabólico.

Ha publicado 17 capítulos de libros, cerca de 200 artículos en revistas internacionales indexadas en ISI (Institute for Scientific Information), las revistas académicas y de investigación más prestigiosas del mundo, 14 artículos en revistas nacionales indexadas en ISI y 18 artículos de divulgación. A su vez, ha presentado también numerosas comunicaciones a congresos científicos de ámbito internacional y nacional: 165 en congresos nacionales, de las cuales 10 fueron en forma de ponencia y 47 en congresos internacionales, de las cuales 3 fueron también en forma de ponencia.

A nivel académico ha dirigido 10 tesis doctorales, 7 tesinas de licenciatura y 7 másteres experimentales.

ENTREVISTA

Xavier Remesar Betlloch

IP del CIBERobn



¿Cuál es la actividad científica del grupo del CIBERobn que usted dirige y las líneas de trabajo que vertebran su acción?, ¿cuál es su principal objetivo?

El actual grupo de investigación “Regulación del metabolismo en la Obesidad” ha surgido hace pocos meses de la fusión de dos antiguos grupos “Nitrógeno-Obesidad” y “Regulación del metabolismo lipídico”. Como es lógico suponer, las líneas de investigación que provienen de los grupos fusionados continúan en marcha, no sólo por el interés implícito, sino por los compromisos adquiridos en los proyectos subvencionados. Tenemos que ser realistas y crear las sinergias para la generación de un proyecto común, algo que esperamos lograr en un tiempo razonablemente corto. Los objetivos son diversos y se especifican en tres grandes líneas de investigación.

1. **Glucocorticoides, inflamación y obesidad.**

“Los aminoácidos podrían jugar un papel clave en el recambio celular del tejido adiposo”

El estado de inflamación crónica presente en la obesidad es una característica que contribuye a la aparición de resistencia a la insulina y posiblemente al resto de patologías asociadas al síndrome metabólico. La obesidad se caracteriza por una mayor infiltración de macrófagos en el tejido adiposo blanco que correlaciona con diversos marcadores del estado inflamatorio. En la respuesta inflamatoria los polimorfonucleados (neutrófilos y eosinófilos) son los primeros leucocitos que son reclutados. A medida que la respuesta inflamatoria va avanzando y el daño se va reparando se observa un

“La CBG puede jugar un papel muy activo en la modulación de la respuesta inflamatoria”

cambio progresivo en tipo de células presentes en el tejido inflamado, incrementando la proporción de células mononucleadas (macrófagos) resolviendo finalmente el daño y la inflamación. Se considera que los glucocorticoides están implicados en el desencadenamiento y/o mantenimiento de la obesidad, como consecuencia de sus acciones a medio y largo plazo sobre el metabolismo energético y la deposición de grasa. Los glucocorticoides circulantes se ligan en aproximadamente un 90% a la CBG. Su función ha sido considerada clásicamente la de transportar glucocorticoides en plasma y mo-

dular de forma pasiva sus niveles libres y por tanto disponibles para acceder al interior celular y unirse a receptores específicos regulando la expresión de genes diana. Sin embargo, es posible postular un papel más activo de la CBG en el control de la acción glucocorticoide. Nuestra hipótesis, es que la CBG nos puede dar la clave de esta pérdida de funcionalidad de los glucocorticoides, y nos proponemos explorar si es necesaria su presencia para que el glucocorticoide, o el conjunto CBG + glucocorticoide puedan actuar a nivel intracelular y explorar este mecanismo en la respuesta inflamatoria que se da en la obesidad y el papel de los glucocorticoides en su modulación.

Objetivos: Nos planteamos investigar que ocurre en el primer estadio de la inflamación, cuando los neutrófilos se infiltran en tejido adiposo. ¿Los glucocorticoides unidos a la CBG, entran en el tejido y juntos actúan y modulan la respuesta inflamatoria? ¿La elastasa de estos neutrófilos es importante para modular la acción CBG+glucocorticoide? ¿Los ácidos grasos saturados pueden inhibir de alguna forma esta actividad elastasa e impedir la modulación de la respuesta inmunitaria por los glucocorticoides? ¿Qué ocurre en un modelo donde no hay CBG (KO de CBG), se

agravará la obesidad y resistencia insulina tras una dieta hiperlipídica?

2. Papel del metabolismo de los aminoácidos en la inflamación asociada al sobrepeso y a la obesidad.

En nuestra sociedad, la fácil disponibilidad de alimento deriva en una ingesta de energía más elevada de la que requeriríamos, representando la ingesta lipídica más de un tercio de la energía ingerida, en tanto que la proteica se limita a cerca de un 20%, aportando los glúcidos el resto de la energía. Los lípidos se pueden almacenar fácilmente, en tanto que parte de exceso de glúcidos acabará convirtiéndose también en lípidos, en tanto que los aminoácidos en exceso no pueden ser eliminados fácilmente. El control de la excreción nitrogenada es muy estricto, casi todo el N sobrante se elimina como urea que requiere un N amínico y otro procedente del amonio. El paso de N amínico a amonio está muy controlado y son pocas las reacciones que lo permiten bajo condiciones fisiológicas, siendo la principal el ciclo del purín nucleótido, que genera amonio sobre todo en el músculo en coordinación con la glucólisis y lo convierte mayoritariamente en glutamina, que es utilizada por el intestino (y el riñón) para generar amonio e incorporarlo a carbamil-P, e iniciar el ciclo de la urea que se completa en el hígado con N amínico.

En condiciones de exceso de energía, se

produce un exceso de N amínico que no puede ser eliminado fácilmente y que en parte promueve un incremento de la disponibilidad de intermediarios del ciclo de la urea (arginina) a la espera de un carbamil-P que difícilmente se formará. Esta abundancia promueve una mayor actividad de la síntesis de NO \cdot que es una de las características propias de la inflamación. Su eliminación oxidativa a nitrito (y nitrito) resuelve algunos problemas pero genera otros, como es la alteración de la circulación sanguínea en algunos tejidos como el adiposo, cambios en la reología circulatoria y en la tensión arterial.

Objetivo: Determinar la influencia de los aminoácidos de la dieta (mediante la utilización de diferentes dietas, con proporciones distintas de lípidos y proteínas) en la disponibilidad del N para su excreción y para la generación de NO \cdot , con su efecto en el metabolismo inter-órganos de los aminoácidos y su influencia en el cambio

“Pretendemos conocer plenamente el papel de la Carnitina palmitoil transferasa I (CPT1), para validarla cómo diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad”

de formas cis a trans de los ácidos grasos de las membranas, hecho que podría justificar cambios en la fluidez de éstas y por tanto alterar la resistencia periférica circulatoria.

3. Regulación de la Carnitina Palmitoil Transferasa 1 (CPT1) en distintos tejidos y su papel en el control de la obesidad.

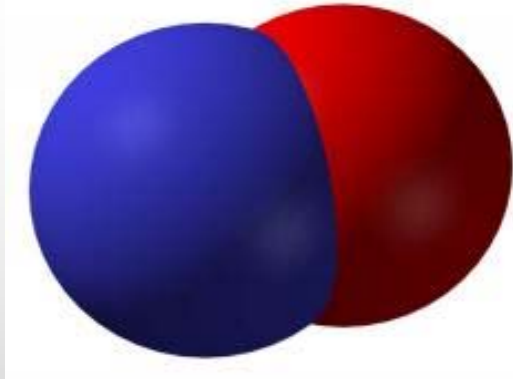


Nuestra actividad científica, de tipo básico, pretende conocer el papel de una enzima clave del metabolismo lipídico, la Carnitina palmitoil transferasa I (CPT1), para validarla cómo diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad.

La mitocondria es el mayor lugar de oxidación de los ácidos grasos y la carnitina palmitoil transferasa (CPT1), por ser la enzima reguladora de la oxidación de los ácidos grasos, es especialmente atractiva como diana para reducir los depósitos lipídicos de los tejidos y con ello la obesidad. Creemos que una forma de revertir la obesidad podría ser mediante un aumento de la oxidación de las grasas en el hígado. Una publicación reciente de nuestro laboratorio demuestra que la sobreexpresión en hígado de CPT1A es capaz de prevenir la obesidad y la diabetes inducida por dieta grasa en ratones al producir una

constante oxidación de ácidos grasos. Ello valida a esta enzima como una diana terapéutica en vistas a una futura terapia en humanos.

Otra de nuestras líneas de investigación se centra en el tejido adiposo blanco que se caracteriza por su papel acumulador de grasas y promotor de inflamación en un estado de obesidad. A nivel central, es bien conocido el papel que juega el hipotálamo en la regulación del apetito. Nuestros estudios van dirigidos a conocer el papel que juegan las dos isoformas de CPT1, CPT1A y CPT1C en la regulación del apetito a través de la modulación del metabolismo lipídico hipotalámico. Así, en ratones deficientes de la isoforma cerebral de CPT1, CPT1C hemos observado que esta proteína participa en la ruta de señalización de la grelina, una hormona que induce la ingesta.



Los efectos del óxido nítrico constituye uno de los puntales sobre el que se asienta la investigación de su grupo. ¿Qué es?, ¿por qué nos hace pensar en nutrición deportiva? ¿Cuáles son las principales ventajas de su aporte? ¿y contraindicaciones?, ¿Qué hallazgos más recientes destacaría en esta materia?

Estrictamente es uno de los intermediarios generados en los procesos inflamatorios, y pensamos que su síntesis puede ser condicionada por factores nutricionales. El óxido nítrico es una molécula que se sintetiza en diferentes tipos de células y que en el sistema circulatorio juega un papel esencial como elemento vasodilatador y que protege de la agregación plaquetaria y de la adhesión de leucocitos, al tiempo que inhibe la proliferación del músculo liso. En la inflamación, el $\text{NO}\cdot$ (óxido nítrico) producido por la pared vascular (esencialmente inducido por citocinas) facilita la vasodilatación.

Evidentemente todo lo que se refiere al $\text{NO}\cdot$ como suplemento para deportistas no entra en nuestra investigación; en este caso el efecto relajador sobre el músculo liso permite una dilatación y un mayor aporte de sangre al tejidos muscular. Nuestro interés se centra en el exceso de N. Nosotros sospechamos que en las dietas ricas en energía y con suficiente cantidad de proteína, se produce una disminución de la capacidad para eliminar el N de los aminoácidos en forma de urea. En esta situación el exceso de aminoácidos no catabolizados pueden ceder su grupo amino, de modo que en última instancia su N amínico pase vía Aspartato a la Arginina, que produciría un exceso de $\text{NO}\cdot$. Hemos encontrado que en cultivo de células 3T3L1, la presencia de algunos aminoácidos puede hacer disminuir el número de células, pero en presencia de moléculas generadoras de $\text{NO}\cdot$, los aminoácidos implicados en el ciclo de la urea producen un aumento del número de células, aunque aún no podemos afirmar si ello se debe a un incremento de la proliferación y/o a una disminución de la apoptosis. De momento estas evidencias permiten suponer que los aminoácidos pueden jugar un papel clave en el recambio celular del tejido adiposo.

También estamos interesados en el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas contra la obesidad. Tratamientos en roedores con inhibidores de la síntesis de ácidos grasos, como el C75, han inducido una reducción de la ingesta y una pérdida de peso. Nuestro grupo ha demostrado que el C75-CoA, es capaz de inhibir directamente la actividad CPT1 en el hipotálamo y ello va acompañado de una reducción de la ingesta.

Objetivos: Validar la CPT1 como enzima diana para el posible tratamiento farmacológico de la obesidad.

Conocer los mecanismos moleculares de control de la ingesta en los que están implicadas las dos isoformas de CPT1

(CPT1A y CPT1C) en el hipotálamo, nos permitirá validar estas enzimas como dianas terapéuticas en este tejido.

Mediante estudios de estructura-función pretendemos avanzar en el conocimiento de los requisitos para el desarrollo y el rediseño de fármacos específicos capaces de inhibir o activar CPT1.

El estudio del comportamiento de determinados aminoácidos y su conexión con el síndrome metabólico y, por ende, la obesidad, ocupa gran parte de su tiempo. ¿Por qué son tan importantes?

Los aminoácidos representan, en forma de proteína, un 20% de la energía utilizada habitualmente y además contribuyen al normal recambio de proteínas del organismo. A pesar de su esencial papel, no se sabe mucho acerca de cómo se metaboliza en diferentes situaciones fisiológicas, entre ellas el síndrome metabólico o la obesidad. Aunque parezca extraño, la mayor parte de los estudios metabólicos referidos a aminoácidos datan de los años 70 y 80 del pasado siglo. Por tanto, las interrelaciones metabólicas en diferentes situaciones patológicas no son bien conocidas y hoy día obran un especial relieve, cuando se está produciendo una masiva utilización de dietas con elevado contenido

de proteico para el tratamiento del sobrepeso, y ciertamente con unos resultados sorprendentemente buenos, en el inicio de la dieta.

Algunos aminoácidos como la llamada metionina resultan esenciales para mantener la grasa a raya, ¿por qué? ¿Cómo explicaría su evidente conexión con la capacidad reproductiva?

La pregunta tal y como está formulada implica que este aminoácido es un importante elemento controlador de la grasa corporal. Hay artículos de divulgación en los que se llega a decir textualmente "que transporta las grasas

hasta las células y las transforma en energía". Esta acepción no está basada en ninguna información científica. La metionina es importante como cualquier otro aminoácido esencial, pero no se le conocen estas capacidades para combatir la grasa. Como cualquier otro aminoácido esencial es clave para cualquier proceso metabólico, aunque "per se" no se le conoce implicación en la capacidad reproductiva, como no sea la de ser precursor de la homocisteína, que sí que tiene actividades específicas en la reproducción.

La molécula oleoil-estrona supone también otro de los "platos fuertes" de su trabajo investigador ¿Suscribe la corriente de estudio que la iguala a un potente antidiabético?, ¿por qué? ¿qué otros beneficios para la salud se le pueden atribuir?

Fue un largo y provechoso proyecto (8 tesis doctorales, 6 trabajos de máster, 5 patentes, creación de una empresa *spin-off* de la UB (OED S.L.), generación de una *joint-venture* con una empresa norteamericana y la creación de una nueva empresa para el desarrollo del fármaco (Manhattan Pharmaceuticals) más de 50 publicaciones en revistas indexadas, etc...), con grandes posibilidades de generar un fármaco contra la obesidad, pero que está en una fase de latencia debido a la falta de fondos. Está claro que si hubiésemos sido capaces de determinar el mecanismo de acción de este compuesto, la financiación no se hubiera acabado. Los resultados que obtuvimos indicaban claramente que además de provocar una pérdida de peso significativa, el tratamiento mejoraba también el estado diabetogénico de los individuos obesos, pero de ello a significar la oleoil-estrona con un antidiabético va un trecho. El tra-

con un antidiabético va un trecho. El tratamiento con oleoil-estrona provocaba un descenso en la ingesta y un mantenimiento en el gasto metabólico, lo que implicaba un balance energético negativo que redundaba en la pérdida de peso, esencialmente por causa de la disminución del tejido adiposo, y una mejora del estado metabólico refrendado por una normalización de la glucemia y en los niveles de lípidos circulantes. Lo mejor del tratamiento era que la disminución de la ingesta era voluntaria y no se tenía que complementar con ningún otro patrón de restricción alimentaria.

Uno de los pilares científicos del CIBERobn es el Estudio PRE-DIMED, que analiza los

efectos de la dieta mediterránea en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. ¿Es la Dieta Mediterránea el patrón alimentario más completo, desde el punto de vista nutricional, y recomendable para la salud?, ¿considera que tiene algún inconveniente? ¿debería combinarse con otros perfiles alimentarios?

Parece claro que lo que podemos convenir como dieta mediterránea es una buena dieta, cuya ingesta se puede correlacionar con una menor incidencia de ciertas patologías. El principal inconveniente reside en su propio nombre, puesto que es difícil saber realmente cuáles son los componentes que forman la dieta mediterránea, puesto que tan mediterránea es la dieta que ingerimos nosotros como la que puede ingerir un habitante de otros países de la

"El tratamiento con oleoil-estrona, además de provocar una pérdida de peso significativa, mejoró también el estado diabetogénico de los individuos obesos. Lo mejor de este tratamiento fue que la disminución de la ingesta fue voluntaria y no se tuvo que complementar con ningún patrón de restricción alimentaria"

misma ribera y con raíces culturales muy distintas de las nuestras. También hay que tener en cuenta que en el concepto de dieta mediterránea hay que considerar el estilo de vida de los que la consumen, y ahí podemos tener otro punto de conflicto. En el fondo está claro que el consumo preferente en la dieta de una serie de alimentos considerados esenciales en el patrón de la dieta mediterránea conlleva unas mejores perspectivas de salud, especialmente, en lo referente a enfermedades cardiovasculares. Lo que está claro es que la dieta mediterránea no es la panacea mundial, puesto que otros tipos de dieta presentan también efectos positivos sobre

la incidencia de obesidad, de enfermedades cardiovasculares,

longevidad, etc., que incluso son mejores; sólo hace falta pensar en determinadas dietas seguidas en el lejano oriente. Como a nosotros nos es fácil seguir lo que genéricamente se conoce como dieta mediterránea, pues la consumámosla y creamos en sus beneficios.

Otro de los pilares del CIBERobn en

cuanto a método de trabajo es la interconexión y cooperación permanente de los distintos grupos traducidos en los 8 grandes programas que vertebran su actividad. ¿Con qué grupos establecen las sinergias más directas?, ¿qué balance hace desde la implantación de estos 8 grandes contenedores y cómo ha repercutido en las rutinas de su equipo?

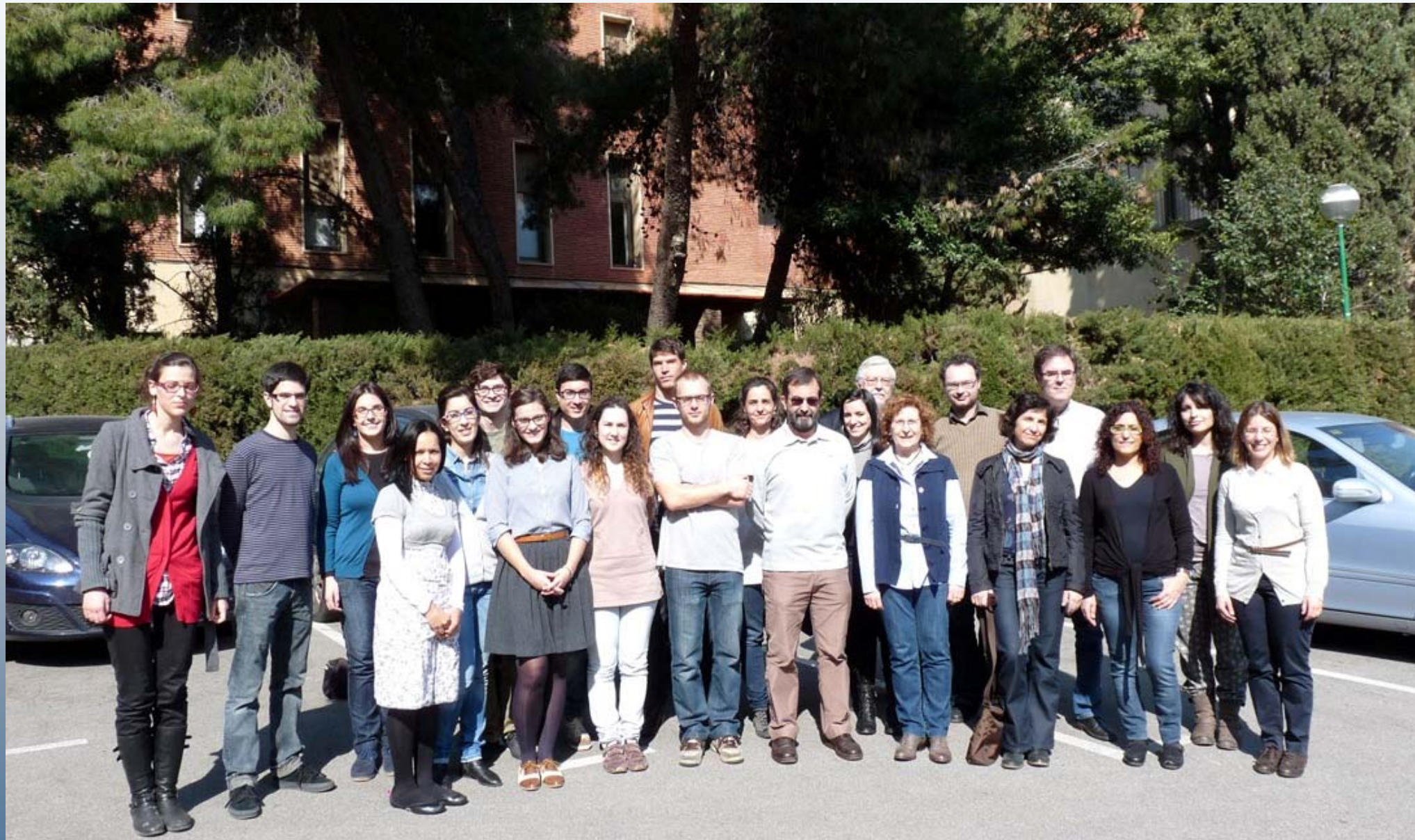
La cooperación entre grupos sin duda permite crear sinergias que se pueden traducir en notables avances en la investigación; de hecho este es el objetivo genérico del CIBER. Nuestro grupo, aunque mayoritariamente está adscrito al Programa 8 viene colaborando con distintos grupos en aspectos que se adscriben a otros Programas. Así colaboramos con el grupo del Dr. Fernández-Aranda en la determinación del perfil hormonal de pacientes con problemas alimentarios (Programa 5). También colaboramos con el grupo del Profesor Palou en aspectos relacionados con los posibles biomarcadores en situaciones de malnutrición a lo largo del desarrollo (Programa 7). Se ha establecido también colaboración con los grupos de los Profesores Casanueva y Diéguez, en el intercambio de técnicas y de metodología para la canulación intracerebroventricular de ratas o el estudio de los efectos de la Ghrelina.

REGULACIÓN DEL METABOLISMO EN LA OBESIDAD

INVESTIGADORES

Alemany Lamana, Mariano
Arriarán Germán-Palacios, María Sofía
Asins Muñoz, Guillermina
Barbany Cahiz, Monserrat
Cabot Majem, Cristina
Calvo Márquez, Mercè
Carrillo Blanchar, Manuel
Casals Farré, Nuria
Esteve Rafols, Monserrat
Fernández López, José Antonio
Grasa Martínez, Mar
Herrero Rodríguez, Laura
Jacas Mateu, Jordi
Malandrino, Maria Ida
Marolowski, Kamil
Mir Bonnin, Joan F.
Pozo Ariza, Macarena
Ramírez Flores, Sara
Romero Romero, María Mar
Sabater Martinez, David
Serra Cucurull, Dolores
Vilà Pont, Ruth

REGULACIÓN DEL METABOLISMO EN LA OBESIDAD



Regulación del Metabolismo en la Obesidad

Universidad de Barcelona

Departamentos de:

Nutrición y Bromatología. Facultad de Biología. Avda. Diagonal 643
Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Juan XXII s/n

08028 Barcelona

Xavier Remesar Betlloch

Tel. 93 4021518

Mail: xremesar@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 circles above the word "ciberobn" in a stylized, lowercase blue font.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Instituto
de Salud
Carlos III



Unión Europea
Fondo Europeo de
Desarrollo Regional

"Una manera de hacer Europa"