



Se incorporó en la convocatoria del año 2009

Marc Claret, investigador “Miguel Servet”, publica un trabajo destacado en la portada del último número de *Cell*

- Claret fue contratado por el IDIBAPS de Barcelona a través del programa Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III para la incorporación de investigadores a tiempo completo en el Sistema Nacional de Salud
- Su investigación ha desvelado que una dieta rica en grasas puede alterar el mecanismo de regulación del apetito

27 de septiembre de 2013.- Un trabajo encabezado por Marc Claret, investigador del programa Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III en el IDIBAPS de Barcelona ha desvelado que una dieta rica en grasas puede alterar el mecanismo de regulación del apetito a través de su efecto sobre una proteína (la Mitofusina-2) sobre las neuronas reguladoras del apetito presentes en el hipotálamo, centro regulador del hambre, el apetito y la saciedad. La investigación ha sido publicada en la revista *Cell* que le ha dedicado su portada.

Claret pertenece al grupo de investigadores que accedieron al Programa a través de la convocatoria del año 2009. El programa “Miguel Servet”, puesto en marcha por el Instituto de Salud Carlos III en 1998 ha permitido la incorporación a tiempo completo de Investigadores en el Sistema Nacional de Salud. En la última Acción Estratégica en Salud el programa ha ofertado 30 plazas con una dotación salarial total de 6 millones de euros para toda la duración del mismo y más de 3 millones de euros para proyectos de investigación.

Mediante este programa Marc Claret fue contratado por el IDIBAPS de Barcelona incorporándose como investigador al Laboratorio de Diabetes y Obesidad dónde ha llevado a cabo la investigación que hoy se publica.

La investigación hoy publicada buscaba profundizar en las causas de la resistencia al efecto inhibitor del apetito de la hormona leptina comprobadas en muchas personas obesas, a pesar de tener grandes cantidades de leptina circulando en sangre.

El estudio que forma parte de la tesis que Marc Schneeberger, realiza en el mismo laboratorio del IDIBAPS y que tiene previsto defender en la Universidad de Barcelona, ha sido dirigido por Claret como investigador senior y describe el papel central de la proteína Mitofusina-2 en las neuronas POMC, las supresoras del apetito, en este proceso.

Estrés neuronal y obesidad

Trabajos anteriores habían descrito que las neuronas hipotalámicas resistentes a los efectos de la leptina, que frena las ganas de ingerir alimentos, presentaban estrés en su retículo endoplasmático. El retículo endoplasmático es un orgánulo de la célula encargado, entre otras funciones, de la formación y maduración de las proteínas codificadas en el genoma y su distribución por la célula o fuera de ella. Cuando este orgánulo no funciona correctamente las proteínas no quedan bien formadas y se acumulan, impidiendo que se desarrollen con normalidad algunas funciones celulares. El trabajo encabezado por investigadores del IDIBAPS demuestra cómo este estrés del retículo endoplasmático viene precedido de una separación física entre el retículo endoplasmático y las mitocondrias.

Las mitocondrias son un orgánulo celular relacionado con la generación de energía que está tomando protagonismo en investigaciones relacionadas con patologías como la fibrosis hepática o las enfermedades neurodegenerativas. Las mitocondrias son numerosas en las células y a menudo están unidas al retículo endoplasmático gracias a la proteína Mitofusina-2.

Cuando los ratones investigados en este trabajo ingerían una dieta rica en grasas, los niveles de Mitofusina-2 en las neuronas POMC disminuían. Como consecuencia, el retículo endoplasmático y las mitocondrias se despegaban provocando el estrés en el retículo endoplasmático y la aparición de resistencia a los efectos de la leptina.

Para entender con más detalle el papel de la Mitofusina-2 en el desarrollo de la resistencia a la leptina y la obesidad, se generaron ratones transgénicos que carecían de Mitofusina-2 en las neuronas POMC. Estos animales comen más, ganan peso excesivo debido a una acumulación de grasa y tienen los sistemas de saciedad y de gasto energético alterados. La causa de estas alteraciones es la presencia de estrés en el retículo endoplasmático de las neuronas POMC, lo que impide la liberación de un neuropéptido que suprime el apetito. Cuando se revierte el estrés en el retículo endoplasmático, mediante un tratamiento farmacológico, estas alteraciones se normalizan y los ratones recuperan un comportamiento normal.

Así pues, este trabajo publicado en *Cell* demuestra que una dieta rica en grasas puede alterar el mecanismo de regulación del apetito a través de su efecto sobre la proteína Mitofusina-2 de las neuronas POMC del hipotálamo. Este descubrimiento describe, por primera vez, un mecanismo molecular que permite relacionar el estrés de retículo endoplasmático, la resistencia a la leptina y la desregulación del apetito y el peso corporal. Algunos de los experimentos se han realizado en colaboración con el grupo del Dr. Antonio Zorzano, experto en Mitofusina-2, del Institut de Recerca Biomèdica (IRB), y con el del Dr. Tamas L. Horvath de la Universidad de Yale, un equipo que firma otro trabajo sobre este tema en el mismo ejemplar de *Cell* pero basado en otro tipo de neuronas.

El estudio, que es uno de los primeros proyectos seleccionados dentro del programa RecerCaixa de la Obra Social "la Caixa" y la Asociación Catalana de Universidades Públicas, describe un mecanismo molecular que tiene un papel central en una de las principales epidemias de la sociedad moderna, la obesidad. Ahora los investigadores se plantean seguir trabajando para estudiar sus posibilidades como diana terapéutica.

Referencia del artículo:

Schneeberger M, et al. Mitofusin-2 in POMC neurons connects ER stress with leptin resistance and energy imbalance. *Cell*, 2013. Ahead of Print.

Desde los siguientes enlaces se puede descargar la animación 3D en tres formatos diferentes. El vídeo es siempre el mismo:

<https://www.hidrive.strato.com/lnk/GAgQvJ0H> (1080 mp4)

<https://www.hidrive.strato.com/lnk/jAAwPPjz> (1080 mpg)

<https://www.hidrive.strato.com/lnk/E7AQvegT> (1080 mov)