



— SIN LENTES —

**FIGURA.** Lu Zhihao, con 4 años y 62 kilos, es el niño más gordo de China  
Foto: Gtres

# LAS MITOCONDRIAS Y EL BAM15

## ¿SERÁ EL REMEDIO CLAVE CONTRA LA OBESIDAD?

La obesidad afecta a más de 650 millones de personas en todo el mundo y provoca una larga lista de afecciones a la salud entre las que se incluyen enfermedades como la diabetes tipo 2, problemas cardiovasculares y más de una docena de cánceres mortales. De hecho, se calcula que el gasto mundial para tratar la obesidad y las enfermedades relacionadas con esta asciende a más de 150.000 millones de euros anuales (Ng y col. 2013. The Lancet 384; Finkelstein y col. 2009. Health Aff 28).

A pesar de esto, solo cuatro medicamentos que incluyen orlistat, fentermina-topiramato, naltrexona-bupropión y liraglutida están actualmente aprobados para el tratamiento de la obesidad (Daneschvar y col. 2016. Am J Med

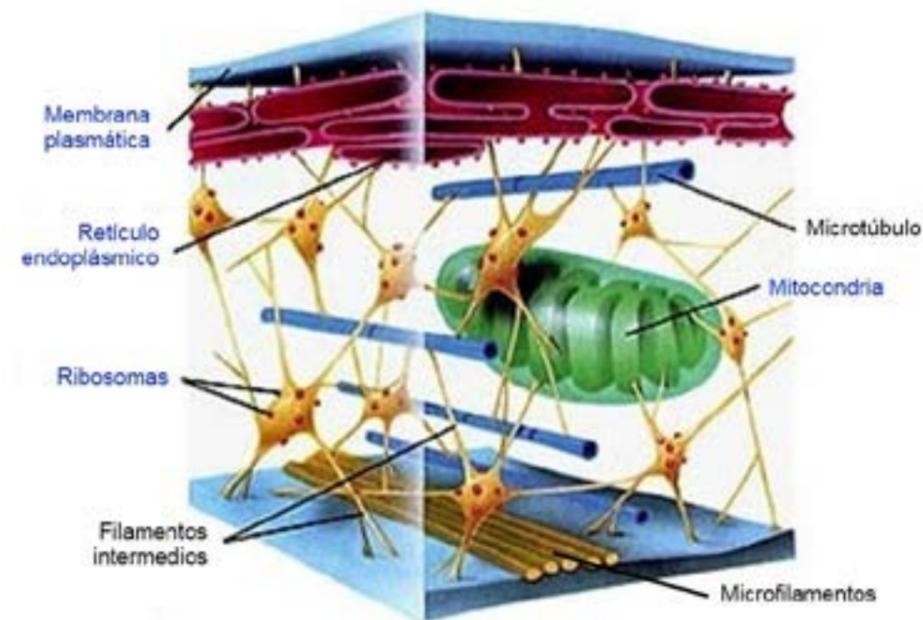
129). Además, los regímenes de farmacoterapia disponibles actualmente rara vez logran una pérdida de peso superior al 10% o proporcionan a los pacientes un control de peso a largo plazo (Rucker y col. 2007. BMJ 335) La disponibilidad y eficacia limitadas se deben, en parte, a la dificultad para identificar compuestos bioactivos con un amplio rango terapéutico que aborde las causas y efectos multifacéticos de la obesidad (Gadde y col. 2018. Clin Chem 64).

Curiosamente, uno de los primeros enfoques farmacológicos para el tratamiento de la obesidad fue el protonóforo mitocondrial 2,4-dinitrofenol (DNP) (Tainter y col.1934. Clin Chem 64). El DNP aumenta el gasto de energía sistémica al disminuir los gradientes de protones y cationes

de la membrana mitocondrial interna. A su vez, la eficiencia de acoplamiento para la oxidación de nutrientes a la producción de ATP se reduce considerablemente. Los pacientes tratados con DNP exhiben una marcada pérdida de peso y un mejor control de la glucosa (Simon, 1953. Biol Rev 28) Sin embargo, las propiedades farmacocinéticas desfavorables, los efectos fuera del objetivo, la tolerabilidad deficiente y la toxicidad tienen una aplicación clínica limitada de DNP y compuestos relacionados (Grundlingh y col. 2011. J Med Toxicol 7).

En un reciente estudio en ratones, usando un nuevo protonóforo, el BAM15, da nuevas esperanzas para combatir la obesidad. *“Esta investigación representa un paso muy prometedor en el proceso de descubrimiento”*, expresa el Dr. Christopher L Axelrod, autor principal del artículo titulado **BAM15 Mediated Mitochondrial Uncoupling Protects Against Obesity and Improves Glycemic Control** que se publicó el pasado junio en la revista especializada *EMBO Molecular Medicine*. *“Esperamos que, en un futuro no muy lejano, BAM15 o compuestos relacionados contribuyan en buena parte al desarrollo clínico de medicamentos contra la obesidad y se conviertan en una opción viable para esta enfermedad así como de otras asociadas”*.

El estudio demuestra que BAM15, es un protonóforo tolerable y eficaz que protege contra la obesidad inducida por la dieta. Observaron que BAM15 aumenta notablemente la respiración mitocondrial y mantiene la actividad en mayor medida que los compuestos previamente identificados. El perfil transcriptómico y el análisis de proteínas revelaron además que la proteína quinasa activada por AMP 5 (AMPK) es necesaria



**FIGURA.** Estructura celular.

tanto para la estabilidad de la función mitocondrial como para el fenotipo metabólico después del tratamiento con BAM15.

Asimismo, se demostró que BAM15 está disponible por vía oral, selectivo para tejidos ricos en lípidos y protege contra la obesidad inducida por la dieta (DIO) en ratones C57BL / 6j. Se observó una mejor regulación del peso corporal junto con reducciones en la acumulación de grasa, mejoras en el aclaramiento de glucosa en todo el cuerpo y gasto de energía sin alterar la temperatura corporal. Notablemente, los efectos de BAM15 sobre la composición corporal y el control glucémico fueron independientes de las reducciones en el peso corporal.

En conjunto, los datos sugieren que BAM15 es un desacoplador mitocondrial de molécula pequeña con potencial terapéutico para el tratamiento de la obesidad y las comorbilidades asociadas. un efecto que fue acompañado por remodelación morfológica y expresión reducida de genes que regulan la lipogénesis.

Los autores creen que en un futuro no muy lejano la proteína podría usarse para tratar tanto la obesidad, como otras enfermedades relacionadas como la diabetes, la enfermedad del hígado graso e incluso algunas formas de cáncer.