
Leptina y obesidad

Leptin and obesity

E. Simón, A.S. Del Barrio

RESUMEN

La obesidad aparece como resultado del balance entre el consumo calórico y el gasto energético del individuo. Existen numerosos factores neuroendocrinos encargados de regular el metabolismo energético; sin embargo, fue el descubrimiento de la leptina el desencadenante de múltiples investigaciones destinadas a evidenciar los mecanismos implicados en esta homeostasis. La leptina es un péptido de 167 aminoácidos, con una secuencia señal de 21 aminoácidos que se escinde antes de que la leptina pase al torrente circulatorio. El tejido adiposo blanco es el principal productor de leptina, actuando como un "marcador" de las reservas energéticas del organismo. La leptina interviene en diversos procesos fisiológicos tales como: la regulación del balance energético, el control del apetito y del peso corporal, el metabolismo de las grasas y glúcidos o la reproducción entre otros. Existen numerosos receptores *ob* a escala central y en diferentes regiones del hipotálamo que están implicados en parte de los efectos observados de esta hormona. Además, existen receptores *ob* en numerosos tejidos periféricos como son el pulmón, riñón, hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, testículos, islotes pancreáticos y células hematopoyéticas. El estudio de su regulación, conexiones y efectos sobre el sistema nervioso central están resultando fundamentales en la comprensión del sistema de regulación del balance energético y de los mecanismos implicados en el desarrollo de obesidad.

Palabras clave: Leptina. Obesidad. Balance energético. Receptores *Ob*. Sistema nervioso simpático.

ABSTRACT

Obesity appears as a result of the balance between the individual's calorie consumption and energy expenditure. There are numerous neuroendocrinal factors responsible for regulating the energy metabolism; however, it was the discovery of the leptin that opened the way for numerous investigations destined to lay bare the mechanisms involved in this homeostasis. The leptin is a peptide of 167 amino acids, with a signal sequence of 21 amino acids that split up before the leptin enters the circulatory torrent. The white adipose tissue is the main producer of leptin, acting as a "marker" of the body's energy reserves. Leptin intervenes in different physiological processes such as the regulation of the energy balance, the control of appetite and body weight, the metabolism of fats and glucides or reproduction, amongst others. There are numerous *ob* receptors on the central nervous system and in different regions of the hypothalamus that are involved in part of the observed effects of this hormone. Besides, there are *ob* receptors in numerous peripheral tissues such as the lung, kidney, liver, skeletal muscle, adipose tissue, testicles, pancreatic islets and haematopoietic cells. The study of its regulation, connections and effects on the central nervous system are proving to be essential for an understanding of the system of regulation of the energy balance and of the mechanisms involved in the development of obesity.

Key words: Leptin. Obesity. Energy balance. *Ob* Receptors. Central Nervous System.

ANALES Sis San Navarra 2002; 25 (Supl. 1): 53-64.

Departamento Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco.

Correspondencia:

Dra. Eurne Simón
Departamento Nutrición y Bromatología
Facultad de Farmacia
Paseo de la Universidad, 7
01006 Vitoria-Gasteiz
Tfno. 945 013862
Fax 945 013014
E-mail: knpsimae@vc.ehu.es

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una patología ampliamente extendida, de elevada prevalencia en los países industrializados, y se considera uno de los principales problemas de salud de la sociedad moderna¹.

La obesidad se define como un exceso de almacenamiento de energía en forma de grasa, es decir, se caracteriza por un aumento del tejido adiposo que no guarda proporción con el depósito proteico ni de hidratos de carbono.

Esta situación aparece como resultado del balance entre el consumo calórico y el gasto energético del individuo (Fig. 1). Las causas que condicionan un balance de energía positivo, es decir, un exceso de energía consumida frente al gasto realizado, parecen derivar de la combinación de factores ambientales y factores neuroendocrinos con una cierta predisposición genética, en algunos casos.

Existen numerosos factores neuroendocrinos encargados de regular la ingesta y el balance energéticos, como son los agentes b-adrenérgicos, la colecistoquina o el neuropéptido Y, entre otros. Sin embargo, fue el descubrimiento de la lepti-

na el desencadenante de múltiples investigaciones destinadas a establecer los mecanismos implicados en esta homeostasis^{2,3}.

ANTECEDENTES

La homeostasis energética del organismo permite establecer una estabilización del peso corporal y de la masa grasa a través de una red compleja de sistemas fisiológicos que regulan el aporte, el gasto y el almacenamiento de las reservas energéticas.

Para llevar a cabo este proceso, debe existir un mecanismo que señale el nivel de reservas energéticas y mande una señal que se pueda transmitir a los centros reguladores del organismo. De este modo, los lugares de control del sistema nervioso central (SNC) y, en particular, del hipotálamo, deben poder recibir e integrar el mensaje sobre el estado del depósito energético. Por tanto, debe existir un mecanismo que module las señales periféricas y los centros nerviosos, para intervenir en la regulación de los dos componentes del balance energético, el aporte y el gasto de energía (Fig. 2)².

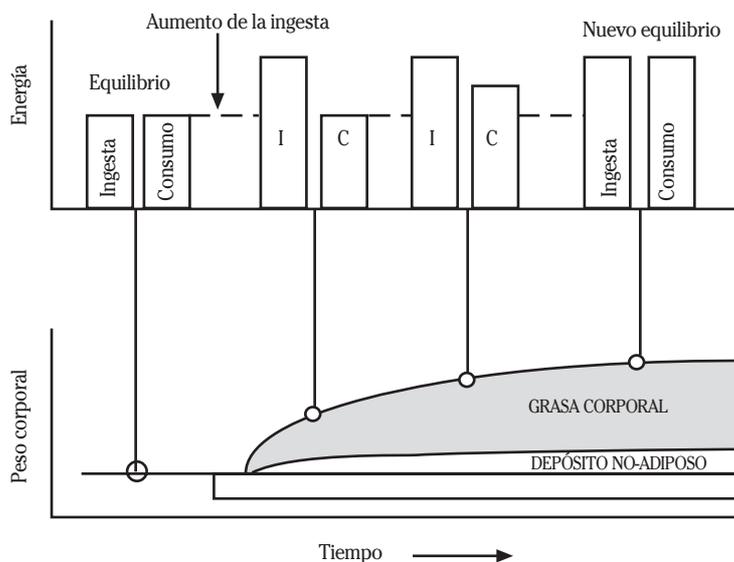


Figura 1. Homeostasis energética: restablecimiento del balance de energía tras un período de sobreingesta.

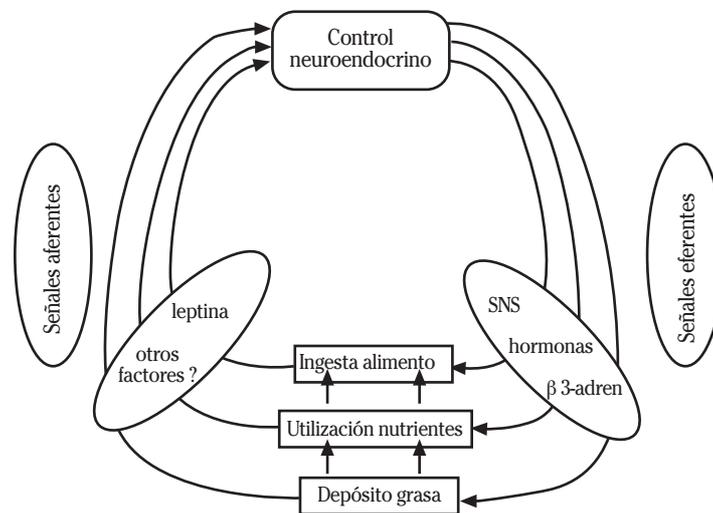


Figura 2. Representación esquemática de la hipótesis sugerida sobre el control del peso y composición corporal.

La existencia de un sistema de regulación del acúmulo de grasa a través de una señal producida por los propios adipocitos fue propuesta hace más de cuatro décadas por Kennedy⁴. Esta teoría lipostática postula la existencia de un factor humoral procedente del metabolismo del tejido graso que, a través de su acción hipotalámica, informa al SNC sobre el grado de adiposidad corporal modulando, así, el balance de energía. Sin embargo, las bases moleculares de esta hipótesis lipostática no fueron establecidas hasta el descubrimiento de la proteína *ob* y de sus receptores.

Ese trabajo de Kennedy puso de manifiesto diversas conclusiones como el hecho de que el porcentaje de grasa corporal es un fiel reflejo de los cambios sufridos en el balance energético a lo largo del tiempo. Por otro lado, el hecho de que la masa grasa corporal se mantenga relativamente estable en el tiempo hace pensar en la existencia de mecanismos reguladores que permitan equilibrar las entradas y las pérdidas energéticas. Asimismo, cuando se somete a los animales a cambios en el balance energético (bien por sobrealimentación, frío, estrés, ayuno, etc.) se activan procesos destinados a revertir, igualmente, los cambios producidos en el tamaño

del tejido adiposo. Por último, este autor observó que la lesión del núcleo ventromedial hipotalámico o centro de la saciedad produce hiperfagia y obesidad.

En 1958, Hervey realizó experimentos de parabiosis (es decir, puesta en contacto de los sistemas capilares de dos animales mediante cirugía) entre una rata obesa a causa de una lesión hipotalámica ventromedial y una rata normal y observó que este procedimiento conlleva la muerte del animal sano por caquexia⁵. Según Hervey, el animal obeso produce un factor "anorexígeno" circulante al que él no es sensible debido a su lesión hipotalámica. Estos trabajos de parabiosis fueron corroborados por otros ensayos sobre otros modelos animales de obesidad genética.

Así, Hausberger⁶ mostró que el aumento de peso de los ratones *ob/ob* se puede prevenir mediante parabiosis con un ratón normal, concluyendo que el ratón *ob/ob* carece de un factor saciante que puede serle transmitido por vía sistémica desde un ratón sano. En 1973, a través de diversos experimentos entre ratones normales, *ob/ob* y *db/db*, Coleman⁷ puso de relieve la existencia de un factor saciante transferible. Los resultados de parabiosis obtenidos por este autor indicaron que cuando se ponen en

contacto dos ratones normales y uno de ellos es sobrealimentado, el otro miembro de la pareja reduce de forma importante su ingesta y peso. Se observó el mismo efecto al combinar un ratón normal con un ratón obeso por lesión hipotalámica. Por el contrario, la parabiosis entre un ratón *ob/ob* y uno normal consigue reducir la ingesta y el peso corporal del obeso, lo que hace pensar que el ratón *ob/ob* carece de una sustancia que le permita controlar la ingesta. En el caso del ratón *db/db*, que presenta un fenotipo de hiperfagia, diabetes e hiperlipidemia idéntico al del ratón *ob/ob*, su parabiosis con un ratón normal no afecta al primero de ellos pero produce anorexia en el ratón normal.

A la vista de estos datos, se concluyó que debía existir una sustancia con poder saciante a nivel central, cuya ausencia (en el caso del ratón *ob/ob*) o falta de actividad (en el caso del ratón *db/db*) era responsable, al menos en parte, de las alteraciones fenotípicas observadas en los modelos de obesidad genética.

Estos estudios no encontraron una confirmación evidente hasta el descubrimiento de aquella hormona adipostática con poder saciante a finales de 1994⁸, que se denominó leptina.

LEPTINA: LA MOLÉCULA

El gen *ob* se encuentra en el cromosoma 6, en el caso del ratón⁸, y en el cromosoma 7q31.3, en humanos⁹. El gen *ob* incluye 650 kb y está constituido por tres exones separados por 2 intrones. La región que codifica para la síntesis de la leptina se localiza en los exones 2 y 3. La región promotora está regulada por diversos elementos como el AMP cíclico o los glucocorticoides¹⁰, aunque aún se desconocen las regiones responsables de la expresión específica de la masa adiposa o de la regulación en los cambios sufridos en el depósito adiposo o en el balance energético.

El producto del gen *ob* se denomina leptina, que proviene de la palabra griega leptos, delgado. La leptina es un péptido de 167 aminoácidos, con una secuencia señal de 21 aminoácidos que se escinde antes de que la leptina pase al torrente circulatorio. Esta proteína madura de 146

aminoácidos y 16 Kda presenta una estructura terciaria similar a la estructura de la citoquinas clásicas de hélice larga, como la interleukina 2¹¹. Además, contiene una unión disulfuro intercadena necesaria, al parecer, para desarrollar su actividad biológica. La secuencia aminoacídica presenta muy pocas diferencias interespecies, así, la leptina humana presenta una homología del 84% con la proteína de ratón y del 83% con la leptina de rata⁸.

La leptina presenta un ritmo circadiano relacionado, entre otros, con la pauta de ingesta, aumentando a lo largo del día en humanos (de hábitos diurnos) y reduciéndose en el caso de roedores (de hábitos nocturnos)¹². La secreción es pulsátil y está modulada por la insulina¹³ y otras hormonas¹². No se conoce exactamente el mecanismo responsable del valor máximo de leptina a lo largo del día en los humanos, aunque parece estar modulado por el régimen de horas de luz/oscuridad, la ingesta y las horas de sueño del individuo.

Una vez secretada al torrente circulatorio, la leptina circula parcialmente unida a proteínas plasmáticas. Los niveles séricos de leptina en personas con normopeso oscilan en el rango de 1-15 ng/ml, aunque en individuos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 se pueden encontrar valores de 30 ng/ml o incluso superiores. El aclaramiento de la leptina es rápido, con una vida media de unos 25 minutos en el caso de la endógena y de 90 minutos aproximadamente en el caso de la leptina exógena¹⁴. Este tipo de eliminación lleva a pensar que existe una secreción continuada de proteína *ob* por las células adiposas, que pueden corresponderse con la teoría del factor adipostático descrito por Coleman⁷. La eliminación se produce, en gran parte, a nivel renal¹⁴.

SÍNTESIS DE LEPTINA

La síntesis de la proteína *ob* ocurre principalmente, aunque no de forma exclusiva, a nivel del tejido adiposo blanco (TAB). Este hecho permitió proponer que la secreción de leptina actúa como señal al cerebro, informando sobre el tamaño del tejido adiposo y actuando como factor saciante. En otras palabras, el descubri-

miento de la leptina permitió dotar de una base molecular a la teoría lipostática de la regulación del balance energético postulada décadas atrás¹⁵.

Por otro lado, el tejido adiposo marrón (TAM) también sintetiza leptina, aunque la expresión del gen *ob* es, en este caso, inferior al de TAB¹⁵. El papel de la leptina secretada en el TAM no está claro aunque pudiera ser únicamente un aporte extra al pool de leptina circulante como reflejo del total del tejido adiposo.

Durante la pasada década, numerosos trabajos pusieron de manifiesto la heterogeneidad del TAB, y la importancia de la localización del TAB en el desarrollo de obesidad y otras enfermedades relacionadas. En este caso, si bien la producción de leptina se reconoce en todos los tejidos adiposos blancos, se ha visto que en el individuo adulto el depósito adiposo subcutáneo presenta mayores niveles de RNAm *ob*, comparándolos con pániculo adiposo omental.

Por otro lado, la producción de leptina a nivel de la placenta sugiere, sin embargo, un nuevo argumento sobre la biología de esta molécula¹⁶. A escala placentaria y del cordón umbilical, la leptina podría actuar como un factor de crecimiento o como una señal del estatus nutricional y energético entre la madre y el feto, asegurando un adecuado aporte alimentario.

Más recientemente, se ha detectado la producción de leptina en las células de las glándulas fúndicas del estómago¹⁷, cuya secreción está inhibida por diversos factores como son la ingesta o la administración intraperitoneal de CCK y gastrina, originando un aumento colateral de los niveles plasmáticos.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA LEPTINA

Regulación del balance energético: control del apetito y del peso corporal

El mayor énfasis de los estudios realizados en los últimos años se han destinado a evaluar el papel de la leptina como factor saciante y regulador de la ingesta. En los roedores, particularmente en los

ratones *ob/ob*, la administración central y periférica de leptina provoca una pérdida de apetito y una disminución del peso corporal mediada por una reducción del depósito de grasa, principalmente^{18,19}.

No se conoce con exactitud el mecanismo responsable aunque diversos trabajos sugieren la posibilidad de que la leptina ejerza este efecto a nivel cerebral a través de mediadores como el neuropéptido Y, la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH), el péptido Agouti Related (AgRP), la hormona liberadora de corticotropina (CRH) o la colecistoquinina (CCK) entre otros^{20,22}. Actualmente, este campo de los neurotransmisores y neuropéptidos con papel orexígeno y anorexigénico a nivel central es objeto de un amplio estudio por numerosos grupos de investigación, con lo que es posible que en breve se conozcan con precisión los mecanismos responsables del control de la ingesta a nivel del sistema nervioso central (Tabla 1)²³.

Tabla 1. Moléculas que intervienen en la regulación de la homeostasis energética en el SNC.

Anorexigénicas	Orexigénicas
Leptina	Neuropéptido Y
CRH	MCH
α -MSH	Orexinas A y B
Colecistoquinina	AgRP
Serotonina	β -endorfina
CART	Norepinefrina
GLP-1	Galanina
Bombesina	GHRH
Somatostatina	
TRH	
Neurotensina	

CART: Cocaine and amphetamine-regulated transcript.
 GLP-1: Glucagon like peptide-1.
 TRH: Tryptophan-releasing hormone.
 MCH: Hormona concentradora de Melanina.
 GHRH: Growth hormone releasing hormone.

Diversos autores han descrito que en situaciones de balance energético positivo se observa un aumento de los niveles de leptina, sin originarse previos cambios en el acúmulo adiposo, que provoca un incremento del consumo de oxígeno tisular así como de la termogénesis y de la tasa metabólica. La leptina parece intervenir, por tanto, en la homeostasis energética evitando un incremento excesivo del porcentaje de grasa^{24,3}.

Del mismo modo, un balance de energía negativo se acompaña de una reducción del nivel leptina, sin una modificación inicial del depósito graso.

En este sentido, la pérdida de peso observada tras la administración de leptina en ratones *ob/ob* puede ser atribuible a la unión de estos dos efectos: un descenso de la ingesta junto a un paralelo aumento del gasto energético²⁵.

Reproducción

La administración de leptina recupera la fertilidad en los ratones hembra *ob/ob*, que son infértiles¹⁶, además de acelerar el proceso de desarrollo puberal. La proteína *ob* podría jugar un papel como una hormona señalizadora de la masa adiposa total, corroborándose la relación ancestral entre acúmulo graso previo a la menarquía y a la fertilidad, descrito en mujeres. Esta idea aparece reforzada con la existencia de amenorrea secundaria en mujeres con desnutrición severa provocada por anorexia nerviosa, que además presentan niveles séricos de proteína *ob* muy bajos. Se observan, sin embargo, lagunas respecto al papel real de las hormonas sexuales y la hormona de crecimiento sobre los niveles de leptina circulantes.

Algunos trabajos también han registrado un incremento de la concentración de leptina durante el parto, llegando incluso a duplicarse, mientras que existe una reducción de esta hormona tras el parto y un proceso de desensibilización de los receptores hipotalámicos que se han relacionado con la dificultad para perder peso en el período postparto²⁶.

Efectos metabólicos sobre lípidos y glúcidos

A nivel del metabolismo de la glucosa, la administración de leptina exógena normaliza la hiperglucemia y la hiperinsulinemia observada en los modelos animales de obesidad genética. Entre los mecanismos implicados, la leptina inhibe la secreción de insulina por las células β -pancreáticas, estimula la utilización de glucosa, particularmente mediante la captación desde el músculo

esquelético y promueve el transporte de glucosa a través del intestino delgado¹⁵.

Sobre el metabolismo lipídico, estimula la lipólisis en el adipocito, tanto *in vivo* como *in vitro*, provoca una modificación del reparto lipídico en el tejido muscular, estimula la termogénesis en el TAM y es capaz de aumentar la síntesis de ácidos grasos en el hígado²⁷.

Otros efectos

Los efectos fisiológicos de la leptina estimulando la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas y de la angiogénesis fueron demostrados en numerosos estudios realizados tras el descubrimiento de la proteína¹⁵.

La leptina parece intervenir en la modulación de la respuesta inmune y, así, varios estudios han recogido que la actividad fagocítica de los macrófagos, la proliferación de monocitos y linfocitos T, así como la liberación de algunas citoquinas inflamatorias se encuentra estimulada por la leptina²⁸.

La expresión local de la proteína *ob* a nivel gástrico aparece como un factor de saciedad, mientras que a nivel intestinal podría intervenir controlando la absorción de nutrientes y la motilidad del intestino.

Se ha observado que esta hormona estimula la actividad del SNS a nivel del TAM, glándulas adrenales, riñón y musculatura esquelética. Este hecho sugiere un aumento del gasto energético, una regulación del sistema cardiovascular y de la función renal a través del SNC, que podría estar relacionada con las alteraciones que ocurren en situaciones de obesidad²⁹.

La leptina parece estar también implicada en el desarrollo cerebral, como sugiere el hecho de que en ratones *ob/ob* y *db/db* presenten un menor peso cerebral, defectos estructurales de las neuronas o mielinización inadecuada²⁷.

FACTORES REGULADORES DE LA EXPRESIÓN DEL GEN *OB* Y DE LA LEPTINA CIRCULANTE

Masa adiposa total

Como se ha mencionado anteriormente, la concentración de leptina circulante

puede considerarse un “marcador” de las reservas energéticas, ya que refleja el depósito adiposo del organismo. En la figura 3 se recogen datos propios de leptina sérica en ratas hembra normales y con sobrepeso dietético³⁰.

Se ha recogido en la literatura que la leptina plasmática presenta un dimorfismo sexual³¹, mostrando concentraciones más elevadas en el caso de las mujeres. Rosenbaum y col³² atribuyen a los andrógenos un efecto supresor de la secreción de leptina. Así, estudios posteriores realizados en hombres con hipogonadismo y bajo nivel de testosterona que presentaron altos niveles de leptina corroboran esta hipótesis³¹. Además, se han publicado varios trabajos que correlacionan positivamente los estrógenos con esta proteína.

Por otro lado, algunos autores encuentran diferencias relacionadas con la edad, si bien este factor está aún sometido a controversia, por su confluencia con otros factores hormonales determinantes como el inicio de la pubertad o la menopausia.

Aunque su asociación con el IMC y la masa grasa está bien establecida, aún existen discrepancias en cuanto a la importancia de cada localización de depósito adiposo en la síntesis de esta hormona. Diversos trabajos señalan que, en humanos, el tejido adiposo subcutáneo presenta la mayor expresión de RNAm *ob*, mientras que el caso de los roedores existen variaciones importantes ligadas al desarrollo del animal¹⁵.

Estado nutricional

La expresión del gen *ob* está sujeta a regulación nutricional. Así, un exceso de ingesta provoca un aumento en los niveles de RNAm *ob* mientras que el ayuno produce una disminución, sin cambios notables en el tejido adiposo²⁴. Cuando ambas situaciones se normalizan, la leptina alcanza niveles basales. Según datos propios, la cuantificación de los niveles de leptina en ratas normales y con sobrepeso dietético indicó que tras 24 horas de ayuno se produce una reducción notable de la leptina circulante, que afectó a ambos grupos experimentales, independientemente del porcentaje de grasa corporal (Fig. 3).

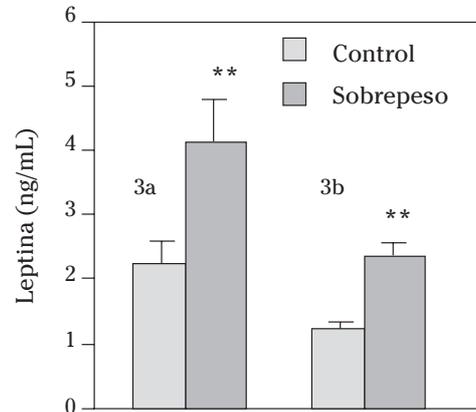


Figura 3. Concentración plasmática de leptina en ratas control y con sobrepeso en situación postprandial (3a) y tras 24 horas de ayuno (3b). **: $p < 0,01$.

En cuanto a la composición en nutrientes de la dieta, existe controversia aunque estudios propios³⁰ pusieron de manifiesto que, en situación de restricción energética, la composición de la dieta no modifica los niveles de leptina y, por tanto, la concentración sérica aparece más estrechamente relacionada con otros factores como el porcentaje de grasa corporal o el déficit energético.

Regulación hormonal

La producción y los niveles plasmáticos de leptina se encuentran regulados por factores hormonales.

Diversos estudios muestran que la insulina estimula la expresión del gen *ob* en roedores, tanto *in vivo* como *in vitro*, a la vez que varios trabajos en humanos indican una correlación entre los niveles basales de insulina y la leptina en plasma^{13,33}. A pesar de esto, otros estudios no encuentran asociación entre ambas hormonas.

El factor de necrosis tumoral, TNF- α y la interleukina-1, principalmente, son citoquinas que parecen aumentar la expresión y los niveles en plasma de leptina, tanto en roedores como en humanos²⁷.

En cuanto a los esteroides sexuales, varios estudios apoyan la hipótesis de que los valores de leptina pueden estar modulados por estas hormonas, aumentando su producción, en el caso de los estrógenos y reduciéndola, en el caso de la testosterona. Como se ha mencionado anteriormente, estos cambios en la concentración de leptina se han relacionado con la aparición de la menarquia, amenorrea o infertilidad, entre otros.

La administración de glucocorticoides, en concreto, el cortisol consigue aumentar la expresión del gen *ob* en humanos³⁴, mientras que estudios *in vitro* e *in vivo* realizados en ratas mostraron que la administración de glucocorticoides provoca una pérdida ponderal acompañada de un incremento en la síntesis de RNAm a nivel adiposo³⁵.

El papel de las hormonas tiroideas sobre la producción de leptina no parece del todo evidente aunque algunos trabajos hayan sugerido una correlación negativa cuando se administran triiodotironina y tiroxina sobre animales roedores³⁶.

Existen otras sustancias reguladoras como el ácido retinoico, que suprime la expresión del gen *ob* o la apoproteína 2, cuya inactivación provoca un descenso de la expresión del TNF- α en el tejido adiposo.

Regulación nerviosa: sistema nervioso simpático

La leptina también está sujeta a regulación nerviosa, principalmente mediada a través del sistema nervioso simpático (SNS)³⁷.

El SNS se sitúan en una posición adecuada tanto anatómica como fisiológicamente para poder regular el reparto de nutrientes, la disponibilidad de sustratos y, por tanto, la homeostasis del peso corporal.

Estos efectos se pueden alcanzar directamente, a través de los receptores en el tejido adiposo, o indirectamente, mediante señales hormonales sobre los adipocitos procedentes de la acción del SNS sobre el estómago, hígado, páncreas y otros órganos endocrinos³⁷.

El SNS posee un efecto supresor sobre la expresión del gen *ob*. Diversos estudios

han descrito que la administración de catecolaminas, noradrenalina e isoprenalina, origina una inhibición de la expresión del gen *ob* en el TAB y una disminución de los niveles circulantes de leptina¹⁵. Así mismo, el empleo de un potente inhibidor del SNS, como es la α -metil-p-tirosina, aumentó de forma muy importante la producción de leptina en ratones, tal y como mostraron estudios propios³⁸.

Numerosos trabajos postulan que la estimulación adrenérgica, implicada en la respuesta lipolítica del adipocito, es capaz de inhibir la expresión de la leptina a través de la vía del AMPc, como reflejan los estudios realizados con los agentes β 3-adrenérgicos³⁸.

Por otro lado, el SNS parece intervenir en la reducción de los niveles circulantes de leptina ante estímulos como el frío, el consumo de tabaco u otros factores como el ejercicio físico³⁹.

RECEPTORES DE LA LEPTINA

El receptor de leptina (*Ob-R*) fue descubierto por Tartaglia y col⁴⁰ en el plexo coroide de ratón, y consiste en una proteína de membrana homóloga al receptor de la familia de citoquinas de clase 1, incluyendo receptores para la interleukina 6 (IL 6), factor inhibidor de la leucemia (LIF), factor estimulante de la colonia de granulocitos (GCSF) y glicoproteína 130⁴¹. Este autor observó que la secuencia y la expresión del receptor clonado inicialmente era normal en el ratón *db/db*, prediciendo que la mutación *db* debería afectar a una isoforma alternativa de este receptor. De hecho, existen múltiples variantes de RNAm del receptor *ob* que codifica, al menos 6 isoformas del receptor *ob*. Estas variantes presentan un dominio extracelular idéntico en el residuo aminoacídico terminal mientras que difieren en el residuo terminal carboxilo. El receptor *Ob-Re* carece de dominios transmembrana e intracelular y circula como un receptor soluble⁴¹ (Fig. 4). Las isoformas *Ob-Ra*, *Ob-Rb*, *Ob-Rc*, *Ob-Rd* y *Ob-Rf* presentan dominios transmembrana, aunque solamente el receptor *Ob-Rb*, que es la isoforma más larga, contiene una región Box 2 que permite la activación de la Janus Kinasa (JAK).

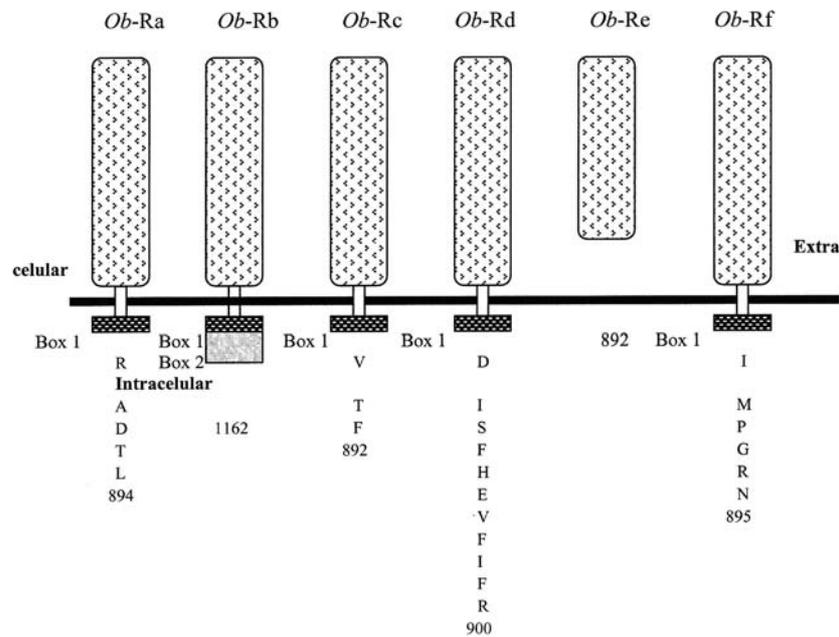


Figura 4. Distintas variantes del receptor de leptina en rata.

Según se ha descrito, una vez que la leptina se une al receptor *Ob*, éste se dimeriza y se puede unir a estas proteínas JAK que, a su vez, fosforilan residuos de tirosina que serán, entonces reconocidos por las proteínas STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) citosólicas que se unen a estos residuos de tirosina fosforilados. Por su parte, las proteínas Janus Kinasa fosforilan a estas proteínas formándose dímeros de proteínas STAT que son capaces de activar la transcripción de determinados genes diana en el núcleo celular^{42,43}.

Como ya supuso Tartaglia y col⁴⁰, la mutación del receptor de la leptina causa la aparición precoz de obesidad en ratones. En el ratón *db/db* C57B1/Ks se produce una alteración en la transcripción del RNAm *Ob-Rb* que lleva a la síntesis de un receptor modificado incapaz de mediar la señalización mediante JAK-STAT⁴². En otras situaciones, como son los ratones *db^{pas}/db^{pas}* y *db^{3j}/db^{3j}*, las mutaciones conllevan una falta de los dominios transmembrana e intracitoplasmáticos, que implica la falta de todas las isoformas, provocando

insensibilidad a la leptina, hiperfagia, trastornos metabólicos, obesidad mórbida y alteraciones neuroendocrinas⁴⁴.

Además de la existencia de receptores *ob* de dominio intracelular en el plexo coroideo, se han encontrado receptores *ob* en regiones hipotalámicas tales como el núcleo arcuato, paraventricular y ventromedial, implicadas en la regulación del balance energético³⁹.

Este hecho reafirma la idea de que la proteína *ob* se une a los receptores de los plexos coroideos, siendo transportada al líquido cefalorraquídeo (LCR), atravesando la barrera hematoencefálica y se permite así su unión a localizaciones específicas del SNC. Además, los individuos obesos presentan una proporción LCR/sangre menor a la de individuos delgados^{45,46}.

Fuera del SNC, aparecen receptores *ob* en numerosos tejidos periféricos como son el pulmón, riñón, hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, testículos, islotes pancreáticos y células hematopoyéticas¹⁵.

Las mutaciones de receptores son extremadamente raras en humanos, Clement y col⁴⁷ describió los primeros casos de mutaciones en el receptor *ob* humano en tres hermanas de una familia consanguínea de Kabilian. En este caso existe una alteración a nivel del exón 16 que se traduce en un receptor sin los dominios transmembrana e intracelular, dando lugar a un *Ob-R* mutado circulante que conserva la capacidad de unirse a la leptina⁴⁷.

LEPTINA Y OBESIDAD

Tal y como en numerosas investigaciones se ha puesto de manifiesto, no existe alteración del gen *ob* en la mayoría de situaciones de obesidad humana. Sólo se han recogido un número pequeño de casos donde existan mutaciones que conllevan la anulación de la expresión del gen *ob* y son responsables de la obesidad⁴⁷⁻⁴⁹. De hecho, un gran porcentaje de los casos de obesidad humana cursa con niveles elevados de leptina aunque se observa, sin embargo, una relativa insensibilidad a esta leptina endógena²³. Por esto, la administración de leptina podría ser eficaz en menos del 5% de los obesos, según los pronósticos más optimistas²³.

La leptina pasa al SNC a través de un sistema transportador saturable mediado por una de las isoformas de *Ob-R*. Como se ha mencionado anteriormente, en individuos delgados existe una adecuada relación entre los niveles de leptina del LCR y sanguíneos, pero en el caso de los obesos parece ser que la mayor concentración de leptina sérica circulante no se corresponde con un aumento de esta a nivel del líquido cefalorraquídeo.

Por otro lado, existen trabajos contradictorios en cuanto a los efectos de la inyección intracerebroventricular (icv) de leptina en ratas *fa/fa*. Algunos estudios han descrito una reducción de la ingesta en respuesta a esta administración icv, aunque otros autores no observaron apenas efecto⁵⁰.

Aunque no se conocen exactamente todos los mecanismos implicados, a la vista de los conocimientos actuales, la posible relación que se puede establecer entre leptina y obesidad parece ligada a

una situación de resistencia a la leptina más que a una deficiencia de ésta.

El avance que supuso el descubrimiento de esta molécula y el posterior estudio de su regulación, conexiones y efectos sobre el SNC están resultando fundamentales en la comprensión del sistema de regulación del balance energético.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEEDO. SEEDO ' 2000 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the assessment of obesity management. *Med Clin* 2000; 115: 587-597.
2. MARTÍNEZ JA, FRÜHBECK G. Regulation of energy balance and adiposity: a model with new approaches. *J Physiol Biochem* 1996; 52: 255-258.
3. CAMPFIELD LA, SMITH JF, BURN P. Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science* 1998; 280: 1383-1387.
4. KENNEDY GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc Roy Soc* 1953; 140: 578-592.
5. HERVEY GR. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 1958; 145: 336-352.
6. HAUSBERGER FX. Parabiosis and transplantations experiments in hereditarily obese mice. *Anat Rec* 1939; 130: 313-314.
7. COLEMAN DL. Obese and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndrome in mice. *Diabetologia* 1978; 14:141-148.
8. ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM. Positional cloning of mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-431.
9. ISSE N, OGAWA Y, TAMURA N, MASUZAKI H, MORI K, OKAZAKI T et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem* 1995; 270: 27728-27733.
10. GONG DW, BI S, PRATLEY RE, WEINTRAUB BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J Biol Chem* 1996; 271: 3971-3974.
11. MADEJ T, BOGUSKI MS, BRYANT SH. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett* 1995; 373:13-18.
12. LICINIO J, MANTZOROS C, NEGRAO AB, CIZZA G, WONG ML, BONGIORNO PB et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to

- pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997; 3: 575-579.
13. SAAD MF, KHAN A, SHARMA A, MICHAEL R, JINAGOUDA SD, BOYADJIAN R et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 453-459.
 14. CUMIN F, BRAUM HP, LEVENS N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obesity* 1996; 20:1120-1126.
 15. TRAYHURN P, HOGGARD N, MERCER JG, RAYNER DV. Leptin: fundamental aspects. *Int J Obesity* 1999; 23 (Suppl 1): 22-28.
 16. HOGGARD N, HUNTER L, DUNCAN J, WILLIAMS LM, TRAYHURN P, MERCER JC. 1997. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11073-11078.
 17. BADO A, LEVASSEURS S, ATTOUB S, KERMORGANT S, LAIGNEAU JP, BORTOLUZZI MN et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-793.
 18. OPPERT JM. Leptine et regulation du poids corporel. *Cah Nutr Diét* 1997; 32: 217-223.
 19. FLIER JS, MARATOS-FLIER E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998; 92: 437-440.
 20. FAN W, BOSTON BA, KESTERSON RA, HRUBY VJ, CONE RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 1997; 385: 165-168.
 21. BARRACHINA M, MARTINEZ V, WANG L, WEI JY, TACHE Y. Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin to reduce short-term food intake in lean mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10455-10460.
 22. MARTÍNEZ JA, AGUADO M, FRÜHBECK G. Interactions between leptin and NPY affecting lipid mobilization in adipose tissue. *J Physiol Biochem*. 2000; 56: 1-8.
 23. PALOU A, PICO C. Obesidad y alimentación: nuevos genes de neuropéptidos orexígenos y anorexígenos en el SNC. *Nutr Clin* 1998; 18: 21-30.
 24. AHIMA RS, PRABAKARAN D, MANTZORO C, QU D, LOWELL B, MARATOS FLIER E et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-252.
 25. DORING H, SCHWARZER K, NUSSLIN- HILDESHEIM B, SCHMIDT I. Leptin selectively increases energy expenditure of food-restricted lean mice. *Int J Obesity* 1998; 22: 83-88.
 26. RUMP P, OTTO SJ, HORNSTRA G. Leptin and phospholipid-esterified docosahexaenoic acid concentrations in plasma of women: observations during pregnancy and lactation. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 244-251.
 27. AHIMA RS, FLIER JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000; 62:413-437.
 28. LORD GM, MATARESE G, HOWARD JK, BAKER RJ, BLOOM SR, LECHLER RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 294: 897-891.
 29. HAYNES WG, SIVITZ WJ, MORGAN DA, WALSH SA, MARK AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997; 30: 619-623.
 30. SIMÓN E, TRAYHURN P, DEL BARRIO AS, PORTILLO MP. Lipid mobilization and serum leptin levels in dietary induced overweight rats. *Eat Weight Dis* 1999; 4: 33.
 31. VAN GAAL LF, WAUTERS MA, MERTENS IL, CONSIDINE RV, DE LEEUW IH. Clinical endocrinology of human leptin. *Int J Obesity* 1999; 23: 29-36.
 32. ROSENBAUM M, LEIBEL RL. Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1784-1789.
 33. BARR VA, MALIDE D, ZARNOWSKI MJ, TAYLOR SI, CUSHMAN SW. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology* 1997; 138: 4463-4472.
 34. CIZZA G, LOTSIKAS AJ, LICINIO J, GOLD PW, CHROUSOS GP. Plasma leptin levels do not change in patients with Cushing's disease shortly after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2747-2750.
 35. DE VOS P, SALADIN R, AUWERX J, STAELS B. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem* 1995; 270: 15958-15961.
 36. PINKNEY JH, GOODRICK SJ, KATZ J, JOHNSON AB, LIGHTMAN SL, COPPACK SW et al. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clin Endocrin* 1998; 49: 583-588.
 37. LAWRENCE VJ, COPPACK SW. The endocrine function of the fat cell-regulation by the sympathetic nervous system. *Horm Metab Res* 2000; 32: 453-467.
 38. RAYNER DV, SIMÓN E, DUNCAN J, TRAYHURN P. Hiperleptinemia in mice induced by administration of the tyrosine hydroxylase inhibitor α -methyl-p-tyrosine. *FEBS Lett* 1998; 429: 395-398.

39. ZIOTOPOULOU M, MANTZOROS CS, HILEMAN SM, FLIER JS. Differential expression of hypothalamic neuropeptides in the early phase of diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol* 2000; 279: 838-845.
40. TARTAGLIA L, DEMBSKI M, WENG X, DENG N, CULPEPPER J, DEVOS R et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor. *Cell* 1995; 83: 1263-1271.
41. TARTAGLIA LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6096.
42. VAISSE C, HALAAS JL, HORVARTH CM, DARNELL JE JR, STOFFEL M, FRIEDMAN JM. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild type and *ob/ob* mice but not *db/db* mice. *Nat Genet* 1996; 14: 95-97.
43. GHILARDI N, ZIEGLER S, WIESTNER A, STOFFEL R, HEIM MH, SKODA RC. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6231-6235.
44. CAMPFIELD LA, SMITH FJ, GUISEZ J, DEVOS R, BURN P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-545.
45. MALDONADO CASTRO GF. Leptina: dos caras de la misma moneda. *Nutr Clin* 1999; 1: 37-46.
46. THOMAS SA, PRESTON JE, WILSON MR, FARRELL CL, SEGAL MB. Leptin transport at the blood-cerebrospinal fluid barrier using the perfused sheep choroid plexus model. *Brain Res* 2001; 895: 283-290.
47. CLEMENT K, VAISSE C, LAHLOUS N, CABROLL S, PELLOUX V, CASSUTO D et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
48. MONTAGUE CT, FAROOQUI S, WHITEHEAD JP, SOOS MA, RAU H, WAREHAM NJ et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
49. RAVUSSIN E, PRATLEY RE, MAFFEI M, WANG H, FRIEDMAN JM, BENNETT PH et al. Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nat Med* 1997; 3: 238-240.
50. SEELEY RJ, VAN DIJK G, CAMPFIELD LA, SMITH FJ, BURN P, NELLIGAN JA. Intraventricular leptin reduces food intake and body weight of lean rats but not obese Zucker rats. *Horm Metab Res* 1996; 28: 664-668.