

## **Balance energético: Leptina\***

ANA MARIA PASCUAL-LEONE PASCUAL

*Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia*

### **RESUMEN**

El estudio de la regulación del balance energético ha ocupado distintas vertientes de investigación y su confluencia ha conducido al descubrimiento de una hormona, la leptina. Los desajustes del balance energético conducen a estados patológicos cuya verdadera etiología no se comprenderá hasta que no se conozca totalmente la regulación de la homeostasis energética.

En 1953, se estableció que existía un sistema adipostático en los mamíferos según el cual el equilibrio entre la ingesta y la energía gastada permite mantener estable la masa adiposa. Por otra parte, se había venido estudiando sobre roedores, en los que se producían daños hipotalámicos, el posible control cerebral del apetito, y se estableció que algunos núcleos hipotalámicos, como el ventromedial, el dorsomedial, y el núcleo arcuato, secretan neuropéptidos orexigénicos o anorexigénicos que, fijándose sobre receptores cerebrales, abren o cierran respectivamente el apetito. Se puede afirmar que el descubrimiento de la leptina en 1994, péptido secretado fundamentalmente por el tejido adiposo, ha sido una pieza clave para comprender la interacción entre el almacén de energía, en forma de grasa periférica, y los núcleos hipotalámicos conocidos como reguladores de la conducta de comer. La leptina plasmática disminuye con el ayuno y aumenta después de la sobrealimentación, y existe una correlación positiva entre los niveles de leptina y la masa grasa, así como entre los niveles de leptina e insulina. El conocimiento de la estructura de los receptores de leptina y de las señales que emiten, ha permitido identificarlos como pertenecientes al grupo uno de los receptores de citoquinas; además, la leptina estimula la proliferación de timocitos. Ello ha llevado a identificar la leptina como una citoquina perteneciente a la familia de la interleuquina -6. Sus acciones más importantes las realiza a través del cerebro, en donde existen sus receptores, y para lo cual tiene que ser transportada a éste desde la periferia. Además del tejido adiposo, es secretada también por la placenta

---

\* Conferencia impartida el 10 de abril de 2003 en la Real Academia Nacional de Farmacia

, el tejido esquelético, la pared del estómago y el epitelio mamario. La mayor parte de la ingente investigación realizada sobre la leptina se ha hecho sobre roedores mutantes con mutación autosomal recesiva, de los cuales los más estudiados han sido los ratones *ob/ob* y los *db/db* que no tienen leptina o no tienen sus receptores, respectivamente.

Pero su acción fundamental parece ser la de adaptar el organismo, a través del cerebro, a una situación de ayuno, provocando además, con su decrecimiento, la apertura del apetito. Contrariamente, la inyección de leptina periférica o intracerebral produce saciedad. Desde 1999, y sobre todo en los últimos años, la ruta cerebral de la leptina, abriendo o inhibiendo el apetito, se ha complicado por el establecimiento del llamado Sistema Melanocortina Central. Se piensa que el mediador de las acciones cerebrales de inhibición de la ingesta que produce la llegada cerebral de leptina, es la hormona Melanocortina ( $\alpha$ MSH). Muy recientemente está siendo estudiada la posibilidad de utilizar el bloqueo de  $\alpha$ MSH o sus receptores en la terapéutica de estados de caquexia. La leptina, que comenzó siendo considerada una hormona antiobesidad, ha producido una verdadera revolución científica en el conocimiento de la homeostasis energética.

**Palabras clave:** Apetito.—Hipotálamo.—Balance energético.—Leptina.

## SUMMARY

### Energy balance: Leptin

The study of the regulation of the energy balance has involved different fields of research which, all together, led to the finding of leptin. Alterations of the energy balance provoke pathologies, the ethiology of which will be known as soon as the regulation of the energy homeostasis is unravel.

The adipostatic system in mammals, by which the balance between the energy intake and energy expenditure allows a constant adipose tissue, was established in 1953. On the other hand, research in rodents with a damaged hypothalamus, the potential control place in brain for appetite, showed that hypothalamic nuclei such as ventromedial, dorsomedial and arcuate secrete orexigenic and anorexigenic peptides that, through brain receptors, increase or inhibit appetite. It could be assumed that the finding of leptin in 1994, a peptide secreted mainly by the adipose tissue, was the key to understand the relationship between the energy stores, as fat in the peripheral adipose tissue, and the hypothalamic nuclei that regulate feeding behaviour.

Plasma leptin decreases in fasting states and increases after a situation of overfeeding, and leptin concentrations are directly related to fat mass and to circulating insulin. Research on the structure of leptin receptors and their signal transduction pathways makes them members of the family of cytokine receptors; besides, leptin induces timocyte proliferation. These facts make leptin a cytokine of the family of interleukin-6.

The main actions of leptin take place at brain, through its receptors, and to accomplish that, leptin needs to be transported into the brain from the blood.

Besides the adipose tissue, leptin is also secreted from placenta, skeletal muscle, stomach and mammary epithelium.

Many of the abundant research on leptin has been carried out on mutant rodents, of which the most used have been *ob/ob* and *db/db* mice, deficient in leptin or its receptors respectively.

The main function of leptin seems to be to regulate adaptation to fasting through brain, enhancing appetite after decreasing its blood levels. On the contrary, intracerebral or peripheral leptin administration induces satiety. Since 1999, and most of all within the very last years, discovery of the Melanocortin Central System has increased complexity of the brain pathway by which leptin enhances or decreases appetite. It is now believed that intake inhibition induced by the arrival of leptin to brain is mediated by melanocortin ( $\alpha$ MSH). Recently, the possibility of blocking  $\alpha$ MSH or its receptors in the treatment of situations of caquexia. Therefore, leptin, which was first considered an antiobesity hormone, has generated a scientific revolution in the study of the energy homeostasis.

**Key words:** Appetite.—Hypothalamus.—Energy balance.—Leptin.

## 1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos cuarenta años el estudio de la regulación del balance energético ha venido ocupando numerosas líneas de investigación cuya confluencia ha conducido al descubrimiento de la leptina. Los desajustes del balance energético producen determinadas patologías, como la diabetes, alteraciones cardiovasculares o el cáncer, pero la verdadera etiología de ellas no se comprenderá hasta que no se conozca totalmente el control de la homeostásis energética.

El crecimiento en los mamíferos es dependiente del balance energético (1) y el primer escalón en la homeostásis energética es el control neuronal central del apetito. De dicho control neuronal comenzamos a conocer muchas cosas (2). Se han establecido los núcleos hipotalámicos implicados en la conducta de comer, como el ventromedial (VMN), el dorsomedial (DMN), el paraventricular (PMN), y sobre todo el núcleo arcuato (ARC), cuyas neuronas tienen todas las características de células secretoras. Es en estos núcleos donde se secretan sustancias orexigénicas y anorexigénicas, que fijándose a receptores específicos abren y cierran, respectivamente, el apetito. El número de sustancias orexigénicas y anorexigénicas conocidas es bastante grande (1), mostrando con ello su importancia

biológica. De las sustancias orexigénicas, la más estudiada es el neuropéptido Y (NPY), y de las anorexiogénicas la leptina que, hasta el momento actual, no se ha encontrado en cerebro. La leptina es el producto del gen *ob.* de los adipocitos del tejido graso y es allí en donde, fundamentalmente, se secreta. Desde que este péptido se descubrió, en 1994, ha habido una verdadera explosión de investigación al respecto.

El estudio de la regulación del balance energético está unida, intimamente, al estudio de la obesidad patológica y sus consecuencias en la salud. Vamos a exponer estas investigaciones en el sentido cronológico de su desarrollo.

### 1.1. DAÑOS HIPOTALÁMICOS EN ROEDORES, CAUSAS DE OBESIDAD Y MODELOS DE ROEDORES MUTANTES

Pronto se conoció que determinadas lesiones en el hipotálamo producían obesidad en animales (3,4). Estas lesiones se provocaban por descargas eléctricas, o bien se irradiaba el núcleo ventromedial, lo cual conducía a hiperfagia y obesidad, pero si se realizaban en el hipotálamo lateral se producía anorexia. Ello condujo a elaborar la "hipótesis dual", según la cual en el hipotálamo había dos centros: uno situado en el núcleo ventromedial (VHM), que era el de la saciedad, y otro situado en el hipotálamo lateral (LH), que era llamado "centro del hambre". No obstante, esta hipótesis no explicaba las alteraciones metabólicas que tenían los animales dañados (Fig 1), ni tampoco la causa por la cual se producía obesidad en animales sin daños en dichos centros. Para buscar explicaciones a estas cuestiones se elaboró la "hipótesis autosómica".

Las primeras descripciones de daños hipotalámicos asociados con la obesidad datan de 1840 (5) y, posteriormente, muy a principios del siglo XX, se publicaron otros trabajos (6,7). Powley (8) describe las alteraciones metabólicas que se producen en animales dañados en el núcleo ventromedial del hipotálamo y, junto con otros autores, llega a la conclusión de que todas ellas pueden explicarse por un desequilibrio entre el sistema simpático y el parasimpático (Fig 1), lo cual es cierto, pero Powley trata de explicarlo, según los conocimientos de la época, por una especie de hipersensibilidad en las

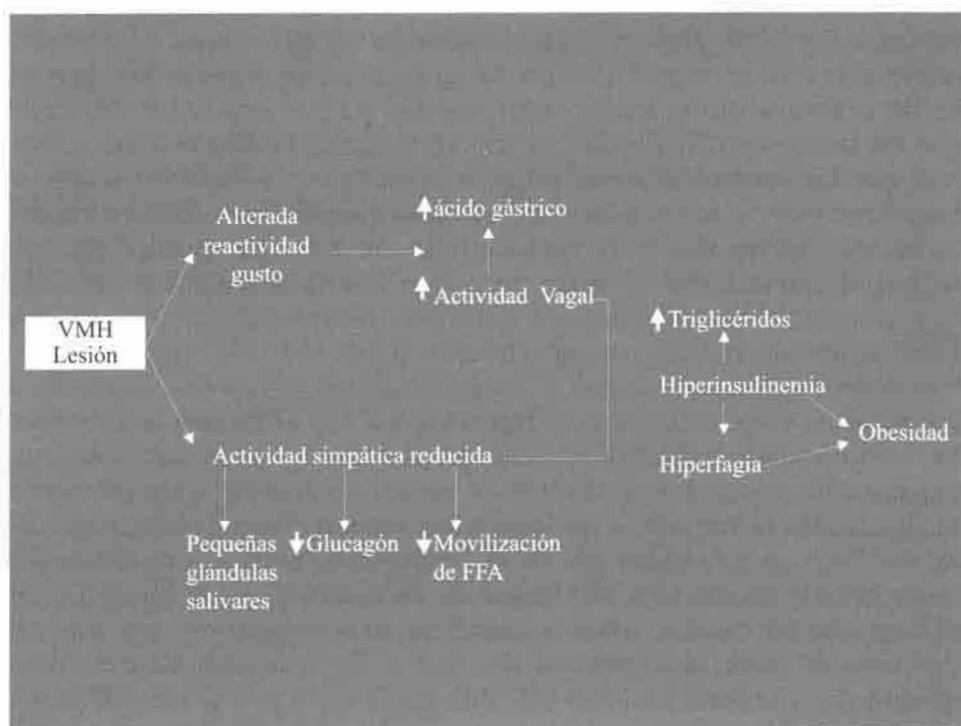


Figura 1. Esquema de las alteraciones metabólicas que se producen en los animales dañados en el núcleo hipotalámico ventromedial (VHM) Aumento ↑, Decrecimiento ↓, (FFA) ácidos grasos libres. Según Bray G. and York A. *Physiol. Review* (1979).

papilas gustatorias. Estas aseveraciones constituyeron la "hipótesis autosomal". Posteriormente, y sobre todo para el estudio de la obesidad patológica, se comenzaron a investigar modelos de mutantes en roedores que tenían como denominador común su obesidad. El primero que se describió fue el llamado "ratón amarillo" (9), sin embargo, posteriormente, los que han sido más estudiados son el *ob/ob* y el *db/db*. Estos mutantes presentan sus mutaciones autosomales recesivas en el cromosoma seis y en el cuatro, respectivamente, pero tienen un fenotipo similar con obesidad, hiperfagia, hipogonadismo, hiperglucemia e hipotermia y el ratón *db/db* es muy diabético (10).

En 1953 Kennedy (11), estableció el concepto de sistema adiposático, existente en los mamíferos y, por el cual son capaces de mantener estable la masa grasa por largos periodos de tiempo, debido a que se establece un equilibrio entre la ingesta y la energía

gastada. En 1958, Hervey (12), estudiando un modelo de parabiosis, consiguió cruzar la circulación sanguínea entre ratas a las que se había practicado una lesión ventromedial y ratas controles. Observó que las primeras disminuían su ingesta e incluso adelgazaban, mientras que las controles comenzaban a comer poco y llegaban a morir. Concluyó que en los roedores con lesiones en el hipotálamo circulaba en plasma un factor de saciedad que no actuaba en ellos porque tenían el hipotálamo dañado, pero que por la circulación cruzada que se establecía pasaba a los controles inhibiendo su ingesta. En 1969, Coleman realizó un experimento doble (13, 14), similar al anterior, entre mutantes *ob/ob* y *db/db* y ratones controles, llegando a las mismas conclusiones que Hervey para los animales lesionados. En los animales mutantes parecía circular un factor de saciedad que pasaba a los controles, y dejaban de comer, mientras en los primeros se disminuía la ingesta, e incluso adelgazaban. Pero Coleman predijo, también, que el locus *ob*, en el cromosoma seis, era muy importante para la producción del factor de saciedad, y que el locus *db*, en el cromosoma cuatro, parecía codificar una sustancia que era indispensable para la actuación del factor de saciedad. El descubrimiento de la leptina en 1995 (15, 16), codificada por el gen *ob* de los adipocitos, ha venido a confirmar todas las predicciones de Coleman. El factor de saciedad es la leptina, y el locus *db* codifica su receptor. El gen *ob* consta de 650 kb (kilo-bases) y presenta tres exones y dos intrones. En humano está situado en el cromosoma seis-siete y la región que codifica la leptina se encuentra en el exón dos. La mutación del cromosoma seis en ratón produce el mutante *ob/ob* el cual codifica una leptina truncada que finalmente es eliminada por degradación proteosomal. El promotor del gen *ob* está regulado por el AMP cíclico y los glucocorticoides, pero no se conocen los dominios en los cuales el gen *ob* es sensible, para la expresión de leptina, a cambios de adiposidad, o nutritivos.

## 2. LEPTINA: PRODUCTO DEL GEN OB

### 2.1. ESTRUCTURA Y SITIOS DE SECRECIÓN

La leptina, un péptido de 167 aminoácidos, que circula como una proteína de 16kDa (kilo-Dalton), y es codificada por el locus *ob* de los



adipocitos del tejido adiposo, ha resultado ser una pieza clave para la comprensión de la homeostásis energética (17). Se le puso el nombre de leptina por la palabra griega *λεπτος*, que significa delgado. En su molécula existe una unión intracadena disulfuro la cual es necesaria para su actividad biológica. Existe, en las distintas especies, una gran similitud estructural; entre la leptina humana y la de roedores, como rata y ratón, la semejanza es de 83-84 %, respectivamente. Desde el descubrimiento de la leptina, en 1994 -95, se ha producido una gran cantidad de investigación, casi toda realizada sobre roedores, y cuyos resultados se han ido comparando a lo que ocurre en humano. Existe una correlación positiva entre sus niveles en plasma y la expresión de su mRNA en adipocitos. Rápidamente se vio la gran correlación positiva entre la masa grasa y los niveles de leptina circulantes, pero no se conoce si existe correlación con triglicéridos u otros metabolitos lipídicos. En todas las especies aumentan sus niveles plasmáticos con la sobrealimentación, y disminuyen en el ayuno, también en humano, pero, sin embargo, hay diferencias de especie en sus niveles plasmáticos. En roedores hay un pico de leptina a las 2-4 horas de haber comido, mientras que en humano se necesita comer abundantemente durante días. En el ayuno, no obstante, disminuye a las 2-4 horas en ambas especies. En roedores la disminución de leptina por ayuno presenta disminución de insulina, hipotermia, hipogonadismo, hipercorticalismo, aunque en humano no es tan clara la hipotermia y no se presenta hipercorticalismo. En humano no parece tan evidente la depleción simpática en estado de ayuno. Las causas de esas diferencias de especie no se conocen pero apuntan a diferentes acciones fisiológicas.

Los obesos, al tener mucha masa grasa, poseen niveles altos de leptina aunque presentan resistencia a ella, como veremos al referirnos a los receptores.

En principio se pensó que solamente se secretaba la leptina en los adipocitos, pero actualmente se sabe que el músculo esquelético, la placenta, y la pared gástrica, también la secretan, además del epitelio mamario (18, 19).

En la placenta se secreta como una hormona placentaria más, y es muy importante regulando la adiposidad materna y fetal. Se cree que en el feto la leptina regula la hematopoyesis y la angiogénesis

(1, 17). En placenta la leptina incrementa con la insulina, los glucocorticoides y la hipoxia. En músculo esquelético se ha visto que la infusión de glucosamina, glucosa o lípidos aumenta la leptina, cosa que también se produce en el tejido adiposo, por lo cual puede decirse que actúa como un sensor del flujo de nutrientes en ambos tejidos. En el estómago parece implicada en la motilidad, y decrece con la comida y por la colecistoquinina (17).

La existencia de leptina en el epitelio mamario permite que pase al lactante por el calostro de la leche (18).

La regulación de la leptina por los nutrientes está mediada por la insulina. En el ayuno, el descenso de insulina precede a la caída de leptina y, además, todas las adaptaciones metabólicas que se suceden son mediadas por la insulina; como la activación de la gluconeogénesis para disponer de carbohidratos a nivel cerebral, y de ácidos grasos libres en el músculo esquelético y también son causadas, sin duda, por el descenso de insulina el aumento de las hormonas contrareguladoras, como el glucagón, la hormona de crecimiento, y los glucocorticoides o las catecolaminas (19). Además, existe una correlación positiva muy fuerte entre los niveles de insulina y los de leptina. Los diabéticos tienen niveles de leptina muy bajos, y el tratamiento con insulina los sube. La insulina provoca un aumento de leptina *in vitro* (20) e *in vivo* (21).

Los glucocorticoides también aumentan la secreción de leptina directamente sobre el gen *ob*, pero, sin embargo, *in vivo*, en los humanos, el pico de la leptina se corresponde siempre con un descenso en los niveles de glucocorticoides y de ACTH. La testosterona disminuye la leptina, lo cual, junto con la distinta distribución de grasa en la mujer, explica por qué hay más leptina en las mujeres que en los hombres. Las hormonas tiroideas disminuyen la leptina, aunque, *in vivo*, los niveles de ésta, en hipotiroidismo e hipertiroidismo, están sujetos a controversia. No obstante, parece que en el hipotiroidismo suben los niveles de leptina y bajan en el hipertiroidismo (22, 23). Las catecolaminas bajan los niveles de leptina a través de los receptores  $\beta$  adrenérgicos. Todo esto ha sido estudiado en el tejido adiposo. Por último, hay que señalar que en las infecciones crónicas, junto a las grandes cantidades de citoquinas que se producen, aumenta la leptina lo cual explica la pérdida de apetito. Las citoquinas como el factor necrosante de tumores (TNF  $\alpha$ ) o la interleuquina-I,



producen aumento de leptina plasmática (17). Recíprocamente la leptina tiene una acción estimuladora de la proliferación de los timocitos, y dicha función se inhibe cuando la leptina desciende, como es el caso del ayuno, por ello, en éste, se deprime el sistema inmune.

## 2.2. RECEPTORES DE LEPTINA

Tartaglia (24) extractó del plexo coroideo, con una estrategia de clonaje, el receptor de la leptina. Tartaglia extractó un receptor que se encontraba en los ratones *db/db*, el hecho de que el receptor de leptina parecía ser el producto del gen *db* y era allí donde había tenido lugar, en estos animales, la mutación por la cual tenían un déficit de leptina biológicamente activa, hizo pensar que existían varias formas isomorfas. Se han encontrado seis formas isomorfas del receptor (Fig 2). Todas ellas tienen un dominio extracelular, uno

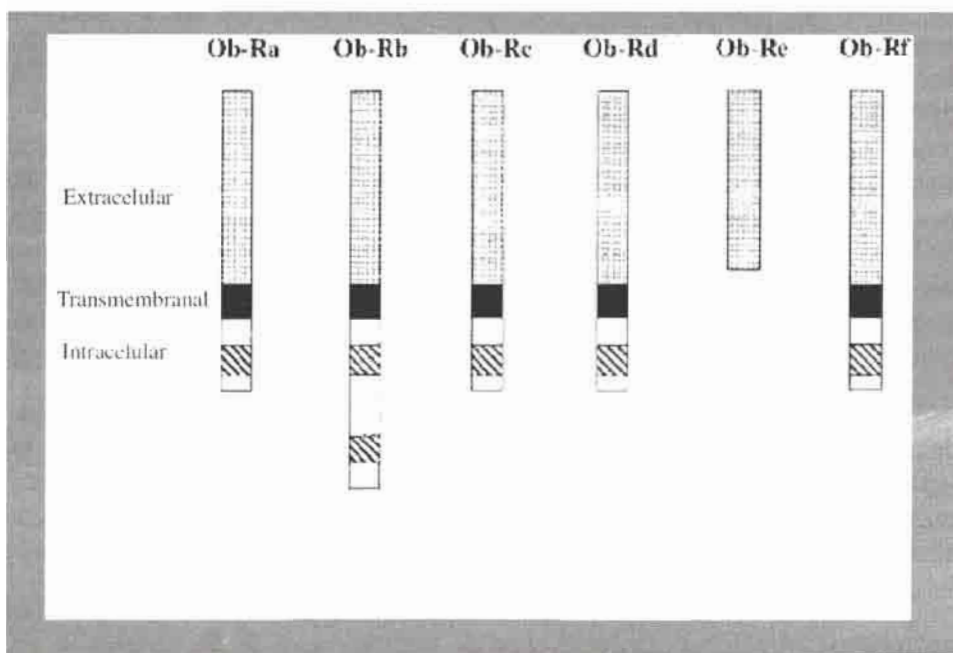


FIGURA 2. Esquema sintetizado de la estructura de las seis formas isomorfas de los receptores de leptina. Ob-R (receptores del producto del gen *ob*) numerados de a hasta f. (ver texto).

transmembranal y otro intracelular. Estructuralmente, estos receptores pertenecen al grupo uno de los receptores de citoquinas y, una vez activados por su unión a la leptina, emiten el mismo tipo de señales que los receptores de las citoquinas. Y, como ellos, no tienen actividad tirosina - quinasa intrínseca, y activan la janus quinasa (JAK), transmitiendo sus señales con las STAT (señal transductora y activadora de transcripción) (25, 26).

De las seis formas isomorfas la biológicamente activa es el ObRb que es la que tiene un dominio intracelular más extenso (Fig.2). Además, la activación del ObRb, y en menor extensión del ObRa, promueven activación de JAK emitiendo también otras señales diferentes a las STAT, a través de las MAP-quinasas, pero no se conoce la significación que tienen estas diferentes señales sobre la acción de la leptina. El receptor ObRa se encuentra en el plexo coroideo, y también en tejidos periféricos como el endotelio vascular, el riñón, el pulmón, el hígado y las gónadas. Este receptor ObRa parece tener un papel de transportador de leptina bien a través de la barrera hematoencefálica para conducir la leptina al cerebro o a otros tejidos periféricos. La eliminación de la leptina se realiza a través del riñón siendo filtrada por los glomérulos, y degradada por las células renales. Por otra parte, se ha visto que en casos de cirrosis hepática aumenta la leptina circulante, y aunque primero se pensó en la posibilidad de que también en el hígado se produjera la degradación de la leptina, hoy conocemos, por cultivo de hepatocitos *in vitro*, que las células hepáticas dañadas son capaces de secretar leptina. Así que el aumento de leptina en la cirrosis debe provenir de la secreción de ésta por los hepatocitos.

El ObRe es un receptor soluble que carece de dominio transmembranal e intracelular (27), podría tener como misión transportar la leptina en plasma, puesto que circula unido a proteínas. Se conoce muy poco de las otras formas isomorfas. La leptina se une con alta afinidad al receptor ObRb (del orden nanomolar), y activa la JAK2.

Las mutaciones del receptor de la leptina producen diversos fenotipos de obesidad según el tipo de mutación, y de la secuencia en que se produce. De todos ellos el más estudiado ha sido el *db/db*, que como el *ob/ob*, presenta un fenotipo con obesidad, hipogonadismo, hipotermia e hipercortisolismo, además de diabetes. Sin embargo,

hay que señalar que mutaciones en locus *ob* o en *db* se han encontrado muy pocas en humano. De la mutación *ob*, tan sólo fue descrita en 1997 una familia paquistaní y otra turca consanguíneas ambas (28, 29) y de la mutación *db* en el receptor tan sólo se ha encontrado una familia marroquí (30). Además en estos mutantes humanos su fenotipo presenta hipogonadismo, disminución de hormonas tiroideas a través del decrecimiento del TSH y disminución de la hormona de crecimiento, como sucede en los mutantes roedores, pero no presentan, como ellos, ni hipercortisolismo, ni hipotermia. De estas acciones neuroendocrinas provocadas por la falta de leptina hablaremos más adelante, pero hay que decir que, actualmente, no se conocen las causas de las diferencias endocrinas de especie en estas mutaciones que acabamos de exponer.

La mutación *db* conduce a un truncado receptor ObRb sin embargo, la forma ObRa es normal, aunque no es capaz de activar JAK-STAT.

Existen, en roedores, otros mutantes del receptor como el *fa/fa*, cuya mutación la presenta en el dominio extracelular, o el Koletsky, en rata, que no expresa ninguna forma isomorfa de receptor.

Para terminar lo concerniente a receptores, recordaremos que hemos dicho que los obesos tienen mucha leptina circulante debido a poseer una gran masa grasa, pero que presentan resistencia a ella. Actualmente, aún no se conocen exactamente las causas. Esta resistencia podría producirse en la secreción de leptina, en su transporte, por alteración en sus receptores o en las señales postreceptor. Como veremos a continuación, al tratar de las acciones de la leptina, sus acciones más importantes se efectúan a través del cerebro, debido a ello se ha estudiado mucho si la resistencia a la leptina se produciría por una alteración del transporte cerebral. Este se verifica a través de la barrera hematoencefálica y parece que el receptor ObRa tiene un papel en ello. Sin embargo, en mutantes Koletsky, que no expresan ningún receptor, se ha encontrado leptina en cerebro. Lo que hace pensar que también por difusión, por transcitosis, pasa la leptina al cerebro como otras grandes moléculas. No obstante, para estudiar si esta alterado dicho transporte, en casos de resistencia a la leptina, se establece en los animales el cociente leptina plasmática /leptina del líquido cefalorraquídeo. Dicho cociente está disminuido

en el mutante *fa/fa* y en el Koletsky. El estudio de este cociente ha llevado recientemente a algunos autores, a pensar que podría haber leptina en cerebro (31), pero nunca se ha encontrado. Contrariamente, sus receptores están ampliamente extendidos en el núcleo arcuato y en el hipotálamo hipofisotropo como veremos.

Los estudios de transporte han mostrado, también, que en algunos modelos de obesidad la resistencia a la leptina se manifiesta cuando la leptina se inyecta en la periferia, y no cuando se da intracerebralmente como es el caso del mutante *ob/ob* y en muchos otros. Sin embargo, en otros, como el "ratón amarillo", el cual presenta un bloqueo de acción de la leptina a nivel cerebral, la resistencia a la leptina se manifiesta cuando se da periféricamente, y también cuando se da intracerebralmente. Parece pues, que un mal transporte cerebral de leptina podría jugar un papel en su resistencia.

Pero además existe un supresor de citoquinas, la proteína SOCS-3 (32) que se expresa en cerebro y que inhibe las acciones de la leptina, la cual podría también estar implicada en su resistencia. Esta proteína es inducida en el núcleo ventromedial y arcuato del hipotálamo cuando se da leptina. Sin embargo, hay que señalar que podrían regular la resistencia las alteraciones de las señales postreceptor lo cual no se ha estudiado, y tampoco se sabe si la insulina y los glucocorticoides, que estimulan su secreción, juegan algún papel en la resistencia.

### 2.3. ACCIONES DE LA LEPTINA

Hay razones anatómicas y funcionales para pensar que las más importantes funciones que tiene la leptina, y que vamos a enumerar, las realiza a través del cerebro. Las inyecciones intracerebrales de leptina activan neuronas en el núcleo arcuato, ventromedial y dorsomedial del hipotálamo, los cuales tienen circuitos neuronales implicados en el control del apetito. El receptor ObRb está en ellos colocalizado con STAT-3 (el metabolito señalizante fosforilado), y también con neuropéptidos mediadores de la acción de la leptina, como es el neuropéptido Y (NPY), y la proopiomelanocortina (POMC), de la cual trataremos más adelante. Además, la inyección de leptina intraventricular cerebral inhibe más el apetito, y más

rápido, que la inyección periférica, tanto en mutantes hiperfágicos, como en animales normales. Verdaderamente, el descubrimiento de la leptina ha sido clave para la comprensión de la interacción entre el almacén de grasa periférica y los núcleos hipotalámicos que regulan la conducta de comer. Pero antes de pasar a exponer las acciones de la leptina regulando el balance energético a través del cerebro, vamos a exponer sus acciones sobre la remodelación ósea y también las que ejerce sobre el hipotálamo hipofisotropo. Nos abstendremos de pormenorizar sus acciones en periodo fetal, que ya fueron mencionadas con anterioridad (1) y no constituyen el tema a tratar.

### 2.3.1. Acciones sobre la masa ósea y el hipotálamo hipofisotropo

#### 2.3.1.1. Acciones de la leptina sobre el sistema esquelético

En el tejido esquelético, la leptina parece implicada en la remodelación de la masa ósea. En los mamíferos existe un equilibrio entre la reabsorción de los huesos y la síntesis proteica *de novo*, lo cual permite que la masa ósea permanezca estable por largos periodos de tiempo; en la mujer desde la pubertad hasta la menopausia. Las células tipo que controlan las funciones de reabsorción y nueva síntesis proteica son, respectivamente, los osteoclastos y los osteoblastos (33). Pronto se vio que dicha remodelación se producía en prácticamente todo el sistema esquelético a la vez, lo cual apunta a un control endocrino.

Los osteoclastos están fundamentalmente bajo el control de los estrógenos, su deprivación favorece la reabsorción, con pérdida de masa ósea –osteopenia- y fragilidad ósea –osteoporosis - como sucede en la menopausia femenina.

Indudablemente, esta remodelación ósea, como ocurre con la regulación de los grandes sistemas en los mamíferos, es conjuntamente autocrina/ paracrina y endocrina. Los osteoclastos están regulados, además de por los estrógenos, por las secreciones del paratiroides, por la calcitonina, y también por la interleuquina-6. La regulación de ellos ha sido más estudiada que la de los osteoblastos,

células madre, como se ha indicado, reguladoras de la síntesis proteica. Pronto se observó que los mutantes *ob/ob* obesos, hiperfágicos, con hipogonadismo y que carecían de leptina, tenían una masa ósea fuerte, además de gran peso corporal, e infertilidad. Todo ello hizo pensar que quizá el peso corporal, las gónadas y la masa ósea podían, de alguna manera, estar regidos por la misma hormona, y se pensó en la leptina. Hoy sabemos que dando leptina a estos ratones *ob/ob*, con masa ósea fuerte, se provoca osteopenia, cosa que también se produce dando leptina a ratones normales. La acción de la leptina sobre la remodelación de la masa ósea parece efectuarse regulando la función de los osteoblastos. Pero los osteoblastos no tienen receptores de leptina, y la acción se efectúa a través del cerebro. La osteopenia que producen las inyecciones de leptina es más intensa, y se manifiesta más rápidamente si se utiliza una vía intraventricular cerebral. Se han hecho experimentos tratando de mostrar si la vía que sigue la leptina modulando la masa ósea es la misma en cerebro que la seguida en su regulación del balance energético. Para ello se inyectaron metabolitos mediadores de la leptina en la homeostasis energética, como por ejemplo, el neuropéptido Y (NPY) que, como veremos al hablar del control del balance energético, es antagonista de la leptina y sube cuando la leptina baja. Se encontró, no obstante, que las dosis de NPY bajaban y no aumentaban la masa ósea, luego no actúa la leptina por dicha vía cerebral en cuanto a su acción sobre la masa ósea. También se experimentó para averiguar si la adiposidad, o el hipercortisolismo, que presentan estos ratones obesos *ob/ob* podrían mediar alguna acción sobre el reforzamiento de los huesos, pero no se encontró ningún resultado positivo. No obstante, dando dosis pequeñas de leptina intraventriculares en el cerebro, las cuales no aumentaban los niveles de leptina en plasma, se disminuía la masa ósea. Parece establecido que la leptina regula la remodelación de la masa ósea actuando sobre la función de los osteoblastos, pero no físicamente, sino a través de una ruta cerebral que hoy desconocemos (33). La pregunta que surge es ¿para qué un factor endocrino que restrinja la masa ósea? y para contestar hay que recordar lo que sucede en niños con la llamada osteopetrosis. Estos niños con una masa ósea muy potente terminan por tener disminuida la médula ósea, y por consiguiente, graves alteraciones de la hematopoyesis, que junto a la pérdida de cal que presentan, termina siendo letal.



### 2.3.1.2. *Acciones neuroendocrinas de la leptina*

En la descripción de las alteraciones que presentan los roedores obesos mutantes *ob/ob* y *db/db*, así como cuando se describen las alteraciones que se encuentran en el ayuno prolongado, se enumeran los siguientes desequilibrios hormonales: hipogonadismo, hormonas tiroideas disminuidas, hormona de crecimiento, y también hipercortisolismo. Todo ello junto con depresión en el sistema simpático, hipotermia y depresión del sistema inmune. Y hoy conocemos que como sucede en el núcleo arcuato hipotalámico existen los receptores ObRb de leptina biológicamente activos profusamente extendidos en el hipotálamo hipofisotrofo, o sea, en el dominio hipotalámico cuyas neuronas secretan las hormonas hipotalámicas que a su vez estimulan los distintos ejes endocrinos. Por consiguiente, las alteraciones hormonales observadas a nivel periférico son debidas a la existencia de dichos receptores en las neuronas específicas. En el eje corticosuprarrenal, en roedores y no en humanos, se produce por la falta de leptina (ayuno o mutantes obesos) una hipersecreción de CRH, hormona hipotalámica corticotropa, que producirá un aumento de la correspondiente hormona hipofisaria ACTH, y que finalmente, provoca en la corteza suprarrenal la hipersecreción de corticoides. En los otros ejes gonadal, tiroideo y somatotrofo, la falta de leptinas produce una disminución de las correspondientes hormonas hipotalámicas: TRH en el eje tiroideo y GHRH en el somatotrofo, lo que provoca, respectivamente, una hiposecreción en la pituitaria de hormona tirotrópica (TSH) y, posteriormente de hormonas tiroideas, y una disminución de secreción de hormona de crecimiento (GH), potenciada, en este caso, por el aumento provocado del somatostatina (SS, hormona inhibidora del eje somatotrofo). En el eje gonadal, aunque se conoce que la falta de leptina produce hipogonadismo, tanto en roedores como en humanos, en el momento actual no está claro si la leptina actúa a nivel hipotalámico o a nivel periférico. No se han encontrado receptores de leptina en las neuronas que secretan la hormona hipotalámica gonadal (GnRH) pero existen receptores de leptina en las gonadas (17). Así mismo, se sabe que la leptina interviene en la maduración del eje gonadal porque en la pubertad los picos de leptina preceden al aumento que se produce en hormonas gonadales, testosterona o estradiol, y se sabe que las inyecciones de leptina adelantan la pu-

bertad en roedores pero existen muchas lagunas de conocimiento sobre cómo actúa realmente la leptina en este axis (34).

Antes de pasar a exponer la regulación que ejerce la leptina sobre el balance energético hay que señalar que la leptina activa el sistema simpático, probablemente a través de sus receptores en el núcleo ventromedial del hipotálamo que es un centro del simpático. Contrariamente en el ayuno, la disminución de leptina deprime el sistema simpático. Todo ello sugiere que la leptina está implicada en las alteraciones cardiovasculares y renales que acompañan a la obesidad.(35). También se produce una depresión del sistema inmune por la falta de leptina en el ayuno, de acuerdo con su acción proliferativa sobre los timocitos encontrada en estudios *in vitro* (17) y al hecho comprobado de que la leptina aumente a la vez que las citoquinas en las infecciones crónicas (38, 37) (Tabla I).

TABLA 1. *Resumen de las acciones de la leptina en el hipotálamo hipofisotropo.*

## ACCIONES NEUROENDOCRINAS DE LA LEPTINA A NIVEL CEREBRAL

Axis corticosuprarrenal

Axis gonadal

Axis tiroideo

Axis somatotropo

Sistema nervioso autónomo

### 2.3.2. **Papel de la leptina en el balance energético: adaptación al ayuno**

Hemos mencionado anteriormente que el neuropéptido orexigénico más potente y con un papel más fisiológico es el neuropéptido Y (NPY) y ha sido el más estudiado (38). Su secreción se produce en las neuronas del núcleo arcuato cuyas fibras se prolongan hasta el núcleo hipotalámico paraventricular donde se almacena su secreción. Pronto se conoció que roedores inyectados con este péptido comienzan a comer, se abre su apetito, aún después de haber comido abundantemente. La insulina y la leptina bloquean su secreción (1). Por ello el descubrimiento de la leptina llevó a pensar que la regulación del apetito, que ésta ejerce, lo haría a través del NPY, como así sucede. En la figura 3 está representado cómo se creyó hasta los años 1997-98 que la leptina, a través del cerebro, regulaba la conducta de comer (39). Los corticoides y la insulina estimularían en la célula grasa, en el adipocito, la secreción de leptina que por vía plasmática llega al cerebro y, fijándose en sus receptores específicos, inhibirían la expresión de NPY en las células del núcleo arcuato que lo producen. A su vez, y probablemente a través del núcleo ventromedial, activarían el sistema simpático. Todo ello cerraría el apetito como consecuencia de la vivencia cerebral de un estado de saciedad. En la fig 3 está además representado que en esas circunstancias de llegada de leptina a nivel central, la reproducción es adecuada, porque no existe inhibición del axis gonadal. En esas circunstancias se produciría a continuación la inhibición de la secreción de insulina pancreática, probablemente por vagotonia, y al llegar menos insulina a la célula grasa disminuiría la secreción de leptina, llegando menos al cerebro, lo cual provocaría el fenómeno contrario al descrito anteriormente. Activación, entonces, en el núcleo arcuato de la expresión del neuropeptido. Y el cual abriría el apetito y depresión del sistema simpático, siendo la vivencia cerebral de hambre. A continuación, el cambio efectuado en el sistema nervioso autónomo estimularía la secreción de insulina con lo cual volvería a repetirse el ciclo.

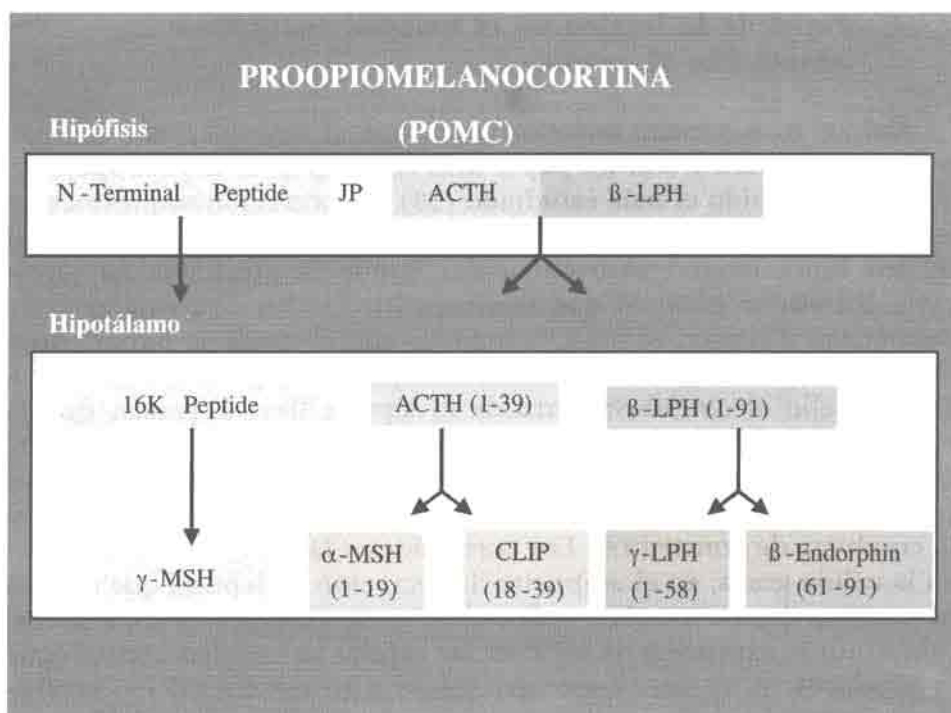


FIGURA 3. Esquema de la degradación por proteólisis de la pro-proteína Proopiome-lanocortina (POMC) y de los péptidos a que da lugar en hipófisis y en hipotálamo.

También se representa cómo la leptina llega al riñón y al hígado para degradarse en el primero, puesto que en ambos existen receptores ObRa. Todo ello está hoy totalmente ratificado, y esta ruta central de la leptina, que tiene como mediador cerebral al NPY, es cierta, pero actualmente, a partir de 1999 aproximadamente, se ha complicado con el establecimiento del llamado Sistema Melanocortina Central o Cerebral del cual hablaremos a continuación.

Hay que señalar pues, que el papel de la leptina en la homeostasis energética es, fundamentalmente, la de adaptar el organismo al ayuno, desencadenando dicha adaptación por doble vía. Por una parte, comunicando al cerebro dicho estado al restringir su llegada a él, lo cual, finalmente y a través del NPY, abrirá el apetito y por otra parte, la disminución de insulina realizará todas las adaptaciones metabólicas, de las que ya se ha hablado, como activación de la

gluconeogénesis, o secreción de hormonas contrareguladoras, y restricción del gasto de carbohidratos.

### 2.3.3. Sistema Melanocortina Central o Cerebral

Las investigaciones que condujeron al descubrimiento de este sistema tuvieron una doble vertiente. Por una parte, la clínica había descrito la situación de enfermos con deficiencia suprarrenal, con disminución de cortisol, porque no expresaban proopiomelanocortina (POMC) en la pituitaria, que es la gran proteína de la que por proteólisis deriva la hormona corticotropa hipofisaria, el ACTH. Estos enfermos tratados con glucocorticoides suprarrenales curaban su deficiencia, y por consiguiente todas las secuelas metabólicas correspondientes. Pero, posteriormente, se describieron otros enfermos que tenían disfunción corticosuprarrenal, también con disminución de corticoides, pero además eran obesos e hiperfágicos. Ello hizo pensar que quizá la molécula POMC se expresaba también en el hipotálamo e intervenía en la regulación del balance energético. Por otra parte, al profundizar en el estudio de la obesidad patológica humana, se vió que el fenotipo del humano obeso no coincidía, excepto en muy pocos casos, con mutantes como el *ob* o el *db*, como anteriormente hemos mencionado, pero, sin embargo, coincidía con un mutante llamado "ratón amarillo" que fue el primero estudiado. Estos animales, como los obesos humanos, son hiperfágicos y obesos, pero tienen un aparato reproductor normal y tampoco presentan alteraciones en el axis corticosuprarrenal. Estos hechos estimularon el estudio en profundidad de dicho mutante.

La primera vertiente de investigación citada sobre esta gran proteína POMC que tiene 267 aminoácidos, y de los casos clínicos mencionados, condujo a saber que dicha molécula se expresaba, además de en pituitaria, en hipotálamo; exactamente en las neuronas del núcleo arcuato (40), y que los enfermos con deficiencia suprarrenal y delgados carecen de su expresión en hipófisis solamente, mientras los que además eran obesos no expresan esta proteína POMC ni en hipotálamo, ni en pituitaria. También se vio que la molécula POMC posee procesamiento postranslacional específico en cada tejido en los que se expresa, lo cual conduce finalmente, por proteólisis, en cada tejido, a distintos péptidos como producto final.

En la pituitaria anterior la molécula POMC es procesada fundamentalmente a ACTH,  $\beta$ -lipotropina y un péptido terminal de 16kDa (40) (Fig 4), pero en hipotálamo, el ACTH, sigue degradándose y da finalmente el péptido corticotropo (CLIP) y la hormona melanocortina ( $\alpha$ -MSH) y también prosigue en hipotálamo la degradación del péptido de 16 kDa y de la  $\beta$ -lipotropina (Fig. 4).

Los metabolitos que estimulan la secreción de estos péptidos en los distintos tejidos también son específicos en cada uno de ellos. Las células pituitarias producen ACTH estimuladas por la hormona hipotalámica CRH del correspondiente axis corticosuprarrenal, y su secreción es inhibida por los glucocorticoides. En el lóbulo pituitario

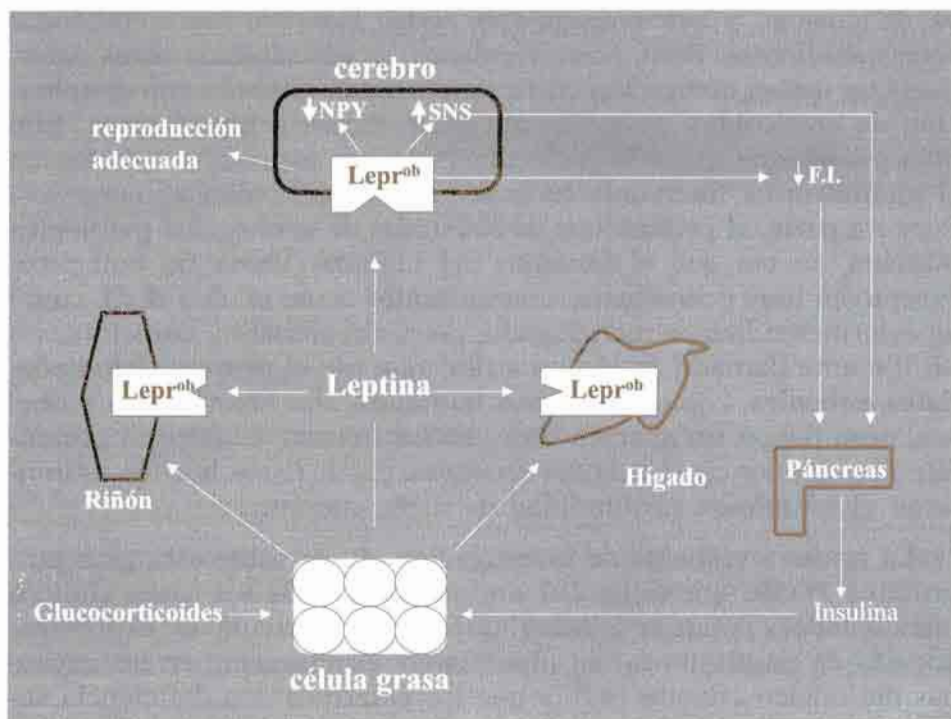


FIGURA 4. Esquema de la ruta cerebral establecida hasta los años 1995-98, por la cual la leptina fijándose a receptores específicos (*Lepr<sup>ob</sup>*) provoca la disminución de la expresión del neuropéptido Y (NPY) a la vez que activa el sistema simpático (SNS) provocando respectivamente el cierre del apetito, y la inhibición en páncreas de insulina. Esquema sintetizado según Bray GA. and York DA. *J. Clinical Endocrinol. Metab.* (1997).



intermedio la secreción es estimulada por la dopamina, pero en el hipotálamo estimulan la secreción de los péptidos correspondientes: esteroides sexuales, glucocorticoides, opiáceos y neurotransmisores como la dopamina o el ácido  $\gamma$ -aminobutírico, además del CRH y el NPY.

La adrenalectomía, que regula al alza el POMC en pituitaria por la privación de corticoides que produce, puede hacer lo contrario en hipotálamo. Se vio, además, que las neuronas que expresan POMC en el núcleo arcuato son una diana para la leptina porque tienen receptores específicos de ella. Por ello el aumento de leptina incrementa la expresión de POMC, y finalmente la hormona melanocortina ( $\alpha$ MSH) la cual era ya conocida como un potente anoréxico. Así que la  $\alpha$ MSH es la principal mediadora de las acciones de inhibición del apetito que ejerce la leptina a nivel cerebral, aunque paralelamente se produzca también una inhibición de las neuronas vecinas que expresan NPY, como se ha indicado. Ello explica que las inyecciones de leptina también inhiban el apetito en roedores que no expresan en su hipotálamo NPY (17).

Por otra parte, se detectó toda una familia de siete receptores específicos para los distintos derivados de la proopiomelanocortina (POMC) y que fueron designados como melanocortin-receptores (MCR) y numerados de uno a siete. Se han clonado.

El MCR1 se ha encontrado en los melanocitos de la piel y es el responsable, una vez activado por la llegada de  $\alpha$ MSH, de la secreción de melanina. Mutaciones de MCR1 cambian la intensidad del color de la piel. El MCR2 es el receptor del ACTH y su activación por la llegada de éste produce en la corteza suprarrenal los corticoides. El MCR5 se encuentra en glándulas exocrinas sebáceas y activado produce el sebo y lubricación, por último, los MCR3, y sobre todo el MCR4, son los receptores muy extendidos en el núcleo arcuato y que activados, por la llegada de  $\alpha$ MSH, producirán la inhibición del apetito. Sobre todo el MCR4 es muy importante para la regulación del balance energético. Además, en humano, se han encontrado bastantes casos de mutaciones de este receptor con las consiguientes consecuencias de hiperfagia y obesidad. Las mutaciones de MCR1, MCR2 Y MCR5. causan, respectivamente, alteraciones de pigmentación, deficiencia corticosuprarrenal o alteración en secreciones sebáceas.

El estudio de los mutantes ratones amarillos ("yellow mouse") mostraron que estos animales presentaban una sobreexpresión indiscriminada de una proteína llamada *agouti* (AGRP, proteína relativa *agouti*), péptido de 131 aminoácidos, que normalmente sólo se encuentra en el folículo piloso, y allí antagoniza la acción de la hormona melanocortina ( $\alpha$ MSH) fijándose a su receptor MCR1, y regulando por ello la producción de melanina, que, como se sabe es estimulada por la  $\alpha$ MSH en los melanocitos. Por ello estos mutantes, que poseen tanta cantidad de AGRP, son amarillos en lugar de negros. Pero además son obesos porque expresan mucha AGRP en el núcleo arcuato, y allí antagonizan también la acción inhibitoria del apetito de la  $\alpha$ MSH fijándose a su receptor específico en el núcleo arcuato (MCR4), el cual está profusamente extendido en él. Se ha mostrado que la secreción de AGRP se produce en el núcleo arcuato en las mismas neuronas que secretan neuropeptido Y (NPY). Estas neuronas coexpresan ambas secreciones, y son llamadas neuronas NPY/AGRP. Ambas secreciones son orexigénicas, abren el apetito. Actualmente se han conseguido ratones transgénicos que sobreexpresan AGRP, y que tienen las mismas características que el mutante amarillo; son obesos, y, por supuesto, amarillos, porque antagonizan los efectos de la  $\alpha$ MSH bloqueando los receptores MCR1, MCR3 y MCR4. Así la llegada de leptina al cerebro inhibe el apetito por dos vías: decreciendo en las neuronas NPY/AGRP la expresión de NPY y de AGRP a la vez que activa la expresión de POMC que finalmente produce  $\alpha$ MSH (neuronas POMC/ $\alpha$ MSH) (40, 41).

En el ayuno se producirá la situación inversa, la no llegada de leptina al cerebro entumará las neuronas NPY/AGRP provocando la secreción de potentes sustancias orexigénicas como el NPY y el AGRP, lo cual producirá la apertura del apetito. Pero en este caso del ayuno la inhibición de  $\alpha$ MSH, potente anorexigénico, e indudablemente mediador de la acción de la leptina, está doblemente asegurada, ya que la hipersecreción de AGRP, que se produce conjuntamente al NPY, bloqueará los receptores MCR4 específicos en el cerebro de la acción del  $\alpha$ MSH (Fig.5). Este sistema muestra que la leptina parece tener como acción fundamental, a nivel cerebral, la adaptación al ayuno. Todo ello constituye el llamado Sistema Melanocortina Central o Cerebral y está resumido en la Tabla 2.

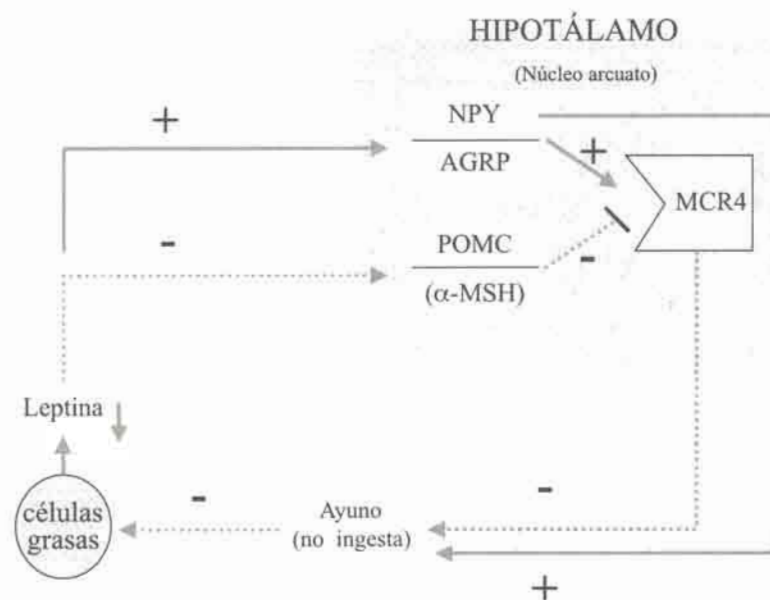


FIGURA 5. Esquema de la ruta seguida en cerebro para abrir el apetito en situación de ayuno, con niveles de leptina disminuidos y a través del establecido Sistema Melanocortina Central o Cerebral.

NPY/AGRP neuronas en núcleo arcuato que coexpresan neuropéptido Y (NPY) y proteína *agouti* (AGRP), POMC/α-MSH neuronas que expresan proopiomelanocortina (POMC) y que por proteólisis dan hormona melanocortina (α-MSH). MCR4 receptor específico en el núcleo arcuato de la hormona α-MSH.-inhibición, + activación, ..... ↓ inhibición, — ↑ activación

Hay que señalar, pues, que la llegada o no llegada de leptina a nivel central hace vivir al cerebro un estado de saciedad o de ayuno respectivamente, y todo ello como reflejo, además, de la masa grasa periférica.

Hay que recordar aquí que, como acabamos de exponer, en estado de ayuno, por las acciones de la leptina a nivel cerebral en el hipotálamo hipofisotropo, se restringen los axis endocrinos gonadal,

TABLA 2. Principales hechos que constituyen el llamado Sistema Melanocortina Central o Cerebral.

### SISTEMA MELANOCORTINA CEREBRAL

- La Pro-proteína POMC produce en hipotálamo  $\alpha$ -MSH y en el hipotálamo existen profusamente sus receptores MCR4.
- En las neuronas del núcleo arcuato coexisten las que expresan NPY y las que expresan AGRP (neuronas NPY/AGRP)  
AGRP se une a receptores MCR4 bloqueando la acción de  $\alpha$ -MSH.
- La leptina en el núcleo arcuato inhibe las neuronas NPY/AGRP y activa las POMC/ $\alpha$ -MSH, provocando la disminución del apetito.
- En el ayuno la restricción de leptina activa las neuronas NPY/AGRP e inhibe las POMC/ $\alpha$ -MSH, además el aumento de AGRP bloquea los receptores MCR4 de la hormona  $\alpha$ -MSH; asegurando, por doble vía, la apertura del apetito..

Hormona melanocortina ( $\alpha$ MSH) es el mediador de la inhibición en cerebro de la conducta de comer que produce la leptina. NPY/AGRP neuronas hipotalámicas que coexpresan neuropeptido Y y proteína *agouti* (AGRP), POMC/ $\alpha$ MSH neuronas del núcleo arcuato que expresan proopiomelanocortina (POMC) que por proteólisis da  $\alpha$ MSH. MCR4 receptor específico en el núcleo arcuato de  $\alpha$ MSH (ver texto).

tiroideo y somatotropo, así como la termogénesis, provocando hipotermia y se adapta el metabolismo, a través de la insulina, restringiendo el uso de carbohidratos. Además, se deprime el sistema inmune, todo lo cual, indudablemente, conduce a una restricción de energía global como respuesta y adaptación al déficit alimentario. Todo ello dirigido a salvaguardar la supervivencia.

### 3. RECIENTES INVESTIGACIONES SOBRE LA POSIBILIDAD TERAPÉUTICA DE LA CAQUEXIA

En este momento, después de toda la ingente investigación realizada sobre la leptina y sus acciones desde su descubrimiento, se puede afirmar que la leptina es una citoquina. Efectúa sus acciones fijándose a receptores estructuralmente iguales a los de citoquinas y que emiten señales postreceptor idénticas. Además se secreta la leptina, junto a otras citoquinas, en las infecciones crónicas. A su vez la falta de leptina deprime el sistema inmune e inyectada lo restablece por su acción estimuladora de la proliferación de los timocitos. Se puede, pues, afirmar que la leptina es una citoquina perteneciente a la familia de la interleuquina-6.

Por otra parte, existe un problema clínico grave que es el estado caquético que se produce en las infecciones crónicas como la artritis reumatoide, la cirrosis hepática, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS) o SIDA, etc., o en estados de malignidad provocados por el cáncer. La caquexia es un devastador estado de malnutrición, con restricción absoluta del apetito, en el cual se consumen finalmente todas las reservas, incluidas la masa muscular, y muchas veces son la verdadera causa de la muerte de estos enfermos. Por ello ha sido muy estudiada con el fin de poder encontrar alguna terapéutica específica y efectiva. Se conoce desde tiempo que en la caquexia existen una enorme cantidad de citoquinas circulantes en plasma, debido al estado de activación en que se encuentra el sistema inmune, y entre ellas también se ha encontrado la leptina. Estas citoquinas se encuentran también en el sistema nervioso central porque la glía también las secreta. Además existe, como hemos dicho, un estado anoréxico intenso con grave perturbación del balance energético, como ocurre en las situaciones en que se inyecta leptina. Estas cuestiones hicieron plantearse a los investigadores que la pérdida de apetito, que se presenta en la caquexia, quizá se desencadena a través del cerebro y siguiendo una ruta similar a la inhibición de la ingesta que produce la llegada de leptina. Es decir, por una ruta en que el mediador es la hormona melanocortina ( $\alpha$ MSH), estimulándose en cerebro la expresión de POMC en el núcleo arcuato.

Un modelo experimental muy útil para estos estudios ha resultado ser el que se obtiene inyectando en animales una mezcla de lipopolisacáridos (LPS) extraídos de la pared celular de bacterias gram-negativas (41). El LPS desarrolla en ellos un estado caquético muy similar al de las infecciones crónicas, con gran activación cerebral del receptor MCR4 de la hormona  $\alpha$ MSH. Con este modelo, se ha podido comprobar que antagonistas de  $\alpha$ MSH mejoran el estado caquético, y los agonistas lo agravan. En estas investigaciones no se puede utilizar  $\alpha$ MSH directamente porque es un antiinflamatorio muy potente y enmascararía el cuadro por disminuir los niveles de citoquinas. El LPS provoca estado caquético incluso en animales que no expresan leptina. Muy recientemente, puesto que estas son investigaciones del año 2000-2002. Se está utilizando la proteína *agouti* (AGRP) para bloquear el receptor MCR4 y antagonizar la acción inhibitoria del  $\alpha$ MSH sobre la ingesta, y se han obtenido buenos resultados incluso de aumento del apetito y ganancia del peso, tanto en animales tratados con LPS, como en animales a los que se había trasplantado un tumor maligno. En este momento hay muchas lagunas de conocimiento al respecto, pero está abierta una línea de investigación que puede resultar muy efectiva en la terapéutica clínica del síndrome caquético.

#### 4. CONCLUSIONES Y POSIBLE PROYECCIÓN DE ESTAS INVESTIGACIONES

La leptina es pues, el sensor de la grasa periférica, y transportada al cerebro le lleva el mensaje de saciedad que tiene como acción inmediata la inhibición de la conducta de comer. Contrariamente, la no llegada al cerebro de la leptina, por la disminución de masa grasa, provoca un mensaje de hambre en el cerebro con la consiguiente apertura del apetito. Todo ello acompañado de adaptaciones metabólicas, mediadas por la insulina, y adaptaciones neuroendocrinas tendentes ambas, en caso de ayuno, a restringir el gasto energético. El descubrimiento de la leptina ha sido decisivo para comenzar a entender como se regula el balance energético y ha provocado una verdadera revolución en muchos sentidos.

La leptina es, sin duda, un ejemplo relevante entre los factores endocrinos: citoquinas, factores de crecimiento, neuropéptidos y



hormonas clásicas, que muestran la gran interacción que existe entre los tres sistemas coordinadores de las células: nervioso, endocrino e inmune (42). Su descubrimiento niega la existencia del establecido concepto, en los años 60, acerca del fenotipo "ahorrador" (43), según el cual los mamíferos, a lo largo de la evolución desarrollaron una reserva grasa para ser movilizada, en caso de penuria alimenticia y suplir las necesidades energéticas. Lo que han hecho los mamíferos en la adaptación al ayuno, es habilitar un factor endocrino, la leptina, que restringe la energía gastada al máximo. La reserva grasa sirve entonces, tan sólo, como sustrato necesario metabólico para el ahorro de carbohidratos. Finalmente, el descubrimiento de la leptina y sus acciones han mostrado que no solamente el crecimiento es dependiente del balance energético (1) sino la reproducción, la termogénesis, la hematopoyesis y en general todas las funciones esenciales para la supervivencia.

Como hemos expuesto, casi todo lo conocido de la leptina se ha realizado sobre roedores y, a pesar del ingente esfuerzo realizado, existen, actualmente, muchas lagunas de conocimiento. No obstante, cara al futuro parece que hay una vertiente fundamental a investigar que es la posible interacción, a nivel cerebral, entre la leptina y otros metabolitos como la insulina o los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) que también son regulados como ella por el estado nutricional, y que llegan al cerebro como es el caso de la insulina (44), o son secretados en él como los IGFs.

Los factores de crecimiento similares a la insulina tienen además, como la leptina, una correlación positiva alta con el peso corporal (45, 46), son los mediadores de hormona de crecimiento en el crecimiento óseo y están como ella totalmente regulados en su secreción por la ingesta (46). Recientemente se ha visto también, que los receptores de los IGFs aumentan a nivel cerebral en casos de malnutrición (47), pero desconocemos cual es su función, y finalmente, ratones transgénicos que sobreexpresan IGF-I, tienen el cerebro más grande; concordando con la descrita acción de la leptina en el desarrollo cerebral en trabajos de 1999 (48, 49). No obstante, se desconocen totalmente las posibles interacciones cerebrales entre estos metabolitos y la leptina. Creemos que ello podría ser, en el futuro, un campo de investigación interesante que ayudara a esclarecer las muchas lagunas de conocimiento existentes aún en el control del balance energético.

**ABREVIATURAS**

VMN	Núcleo hipotalámico ventromedial
DMN	Núcleo hipotalámico dorsomedial
ARC	Núcleo hipotalámico arcuato
PMN	Núcleo hipotalámico paraventricular
GHRH	Hormona hipotalámica estimuladora de hormona de crecimiento
GnRH	Hormona hipotalámica estimuladora en hipófisis de gonadotropinas
TRH	Hormona hipotalámica tirotrópica estimuladora en hipófisis de la tirotrópica
TSH	Tirotrópica; hormona hipofisaria del eje tiroideo
ACTH	Corticotropina: hormona hipofisaria del eje corticoadrenal
GH	Hormona de crecimiento hipofisaria
NPY	Neuropeptido Y
AGRP	Proteína relativa a <i>agouti</i>
$\alpha$ -MSH	Hormona melanocortina
POMC	Proopiomelanocortina
MCR 1-6	Receptores específicos de los derivados de POMC
ObR a-f	Receptores específicos de leptina

**BIBLIOGRAFIA**

- (1) PASCUAL-LEONE, A. M. (2001) Regulación del crecimiento: eje GH/IGFs e hipótesis neuroendocrina. *Anal. Real Acad. Farm.* 2001, 67:403-423.
- (2) KALRA, S. P.; DUBE, M. G.; PU, S.; XU, B.; HORVATH, T. L.; KALRA, P. S.: Interacting appetite-regulating pathway in the hypothalamus regulation of body weight. *Endocrine Reviews* 20(1):68-100.
- (3) BROBECK, J. R. (1946) Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions. *Physiol. Rev* 26:541-559.
- (4) ANAND, B. K.; BROBECK, J. R. (1951) Hypothalamic control of food intake in rats and cats, *Yale. J. Biol Med.* 24:123-146.

- (5) MOHR, B. (1840) Hypertrophie der hypophysis cerebri und dadurchbedingter druck auf die hirngrundflache, insbesondere auf die Schnerven, das chiasma deselben und den linkseitigen. *Hirnschenkel Wschr. Ges. Heilk.* 6:565-71.
- (6) BABINSKI, M. J. (1900) Tumeur du corp pituitaire sans acromegalie et avec developpement des organes genitaux. *Res. Neurol.* 8:531-33.
- (7) FROLICH, A. (1901) Ein fall von tumor der hypophysis cerebri ohne akromegalie. *Wien. Klin. Rund* 15:883-86.
- (8) POWLEY, T. L. AND OPSAHI, C. A. (1974) Ventromedial hypothalamus obesity abolished by subdiaphragmatic vagotomy. *Am. J. Physiol.* 226:25-33.
- (9) CUENOT, I.: Les races pures et leur combinaisons chez les souris (1905). *Arch. Zool Exp. Gen.* 122:123-32.
- (10) BRAY, G. A. AND YORK, D. A. (1979) Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiological Reviews* 59, 3:719-803.
- (11) KENNEDY, G. C. (1953) The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. R. Soc. London Ser. B.* 140:578-96.
- (12) HERVEY, G. R. (1958) The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J. Physiol.* 145:336-52.
- (13) COLEMAN, D. L.; HUMMEL, K.P. (1969) Parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am. J. Physiol.* 217:1298-304.
- (14) COLEMAN, D. L. (1973) Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 9:294-98.
- (15) PELLEYMOUNTER, M.; CULLEN, M.; BAKER, M.; HECHT, R. *et al.* (1995) Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269: 540-43.
- (16) HALAAS, J.; GAJIWALA, K.; MAFFEI, M.; COHEN, S.; CHAIT, B. *et al.* (1995) Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by obese gene. *Science* 269:543-46.
- (17) AHIMA, R. S. AND FLIER, J. S. (2000) Leptin *Annu. Rev. Physiol.* 62:413-37.
- (18) CASABIELL, X.; PINEIRO, V.; TOMÉ, M. A.; PEINO, R.; DIEGUEZ, C.; CASANUEVA, F. F. (1997) Presence of leptin in colostro and /or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82:4270-73.
- (19) BADO, A.; LEVASSEUR, S.; ATTOUB, S.; KERMOGANT, S.; LAIGNEAU, J. P. *et al.* (1998) The stomach as a source of leptin. *Nature* 393: 684-88.
- (20) KOLACZYNSKI, J. W.; NYCE, M. R.; CONSIDINE, R. V.; BODEN, G.; NOLAN, J. J.; HENRY, R.; MUDALIAR, S. R.; OLEFSKY, J. AND CARO J. F. (1996) Acute and chronic effect of insulin on leptin production in human. Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 45:699-701.
- (21) SALADIN, R.; DE VOS, P.; GUERRE-MILLO, M.; LETUROUE, A.; GIRARD, J.; STAELS, B.; AUEWERS, J. (1995) Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 377:527-29.
- (22) PINKNEY, J. H.; GOODRICK, S. J.; KATZ, J.; JOHNSON, A. B.; LIGHTMAN, S. L. *et al.* (1998) Leptin in the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clin. Endocrinol.* 49:583-88.

- (23) ESCOBAR-MORREALE, H. F.; ESCOBAR DEL REY, F.; MORREALE DE ESCOBAR, G. (1997) Thyroid hormone influence serum leptin concentration in the rat. *Endocrinology*, 138:4495-88.
- (24) TARTAGLIA, I.; DEMBSKI, M.; WENG, X.; DENG, N.; CULPPER, J. *et al.* (1995) Identification and expression cloning of a leptin receptor. *Cell* 83:1263-71.
- (25) TARTAGLIA, L. A. (1997) The leptin receptor. *J. Biol. Chem.* 272:6093-96.
- (26) BJORBAEK, C.; UOTANI, S.; DA SILVA, B.; FLIER, J. S. (1997) Divergent signaling capacities of the long and short forms of the leptin receptor. *J. Biol. Chem.* 272: 32686-95.
- (27) WANG, M.-Y.; ZHOU, YT.; NEWGARD, C. B.; UNGER, R. H. (1998) A novel leptin receptor isomorf in rat. *FEBS Lett.* 398:87-90.
- (28) MONTAGUE, C.T.; FAROOQUI, S.; WHITEHEAD, J. P.; SOOS, M. A.; RAU, H. *et al.* (1997) Congenital leptin deficiency is associated with early onset obesity in humans. *Nature* 387:903-23.
- (29) STROBEL, A.; ISSAD, T.; CAMOIN, L.; OZATA, M.; STROSBURG, A. D. (1998) A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat. Genet.* 18: 213-15.
- (30) CLEMENT, K.; VAISSE, C.; LAHLOUS, N.; CABROLL, S.; PELLOUX, V. *et al.* (1998) A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392:398-401.
- (31) REICHLIN, S., (1999) Is leptin a secretion of the brain? *J.Clinical Endocrinol. Metab.* 84:2267-69.
- (32) BJORBACK, C.; ELMQUIST, J.K.; FRANZ, J. D.; SHOELSON, S. E.; FLIER, J. S. (1998) Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance *Mol. Cell* 1:619-25.
- (33) KARSENTY, G. (2001) Leptin controls bone formation through a hypothalamic relay. *Recent Progr. Horm. Res.* 56:401-16.
- (34) ROGOL, A. D. (1999) Leptin and Puberty,. *J. Clinical Endocrinol Metab.* 83:1089-90.
- (35) HAYNES, W. G.; SIVITZ, W. J.; MORGAN, D. A.; WALSH, S. A.; MARK, A. L. (1997) Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 30:619-23.
- (36) GRUNFELD, C.; ZHAO, C.; FULLER, J.; POLLACK, A.; MOSER, A. *et al.* (1996) Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, de ob gene product, in hamsters. *J. Clin. Invest.* 97:2152-57.
- (37) JANIK, J. E.; CURTIS, E D.; CONSIDINE, R.V.; PRAGER, H. C.; POWERS, O. C. *et al.* (1997) Intereleuquin-1 a increases serum leptin concentrations in human. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 82:3084-86.
- (38) KALRA, S. P.; KALRA, P. S. (1996) Is neuropeptide Y A naturally occurring appetite transducer? *Curr. Opin. Endocrinol. Diab.* 3:157-63.
- (39) BRAY, G. A.; YORK, D. A. (1997) Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82:2771-76.
- (40) WARDLAW, S. L. (2001) Obesity as a neuroendocrinedisease: lessons to be learned from proopiomelanocortin and melanocortin receptor mutations in mice and men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:1442-46.
- (41) MARK, S. L. AND CONE, R. D. (2001) Central melanocortins and the regulation of weight during acute and chronic disease. *Recent Prog. Horm. Res.* 56:359-76.

- (42) PASCUAL-LEONE, PASCUAL A. M. (2001) Visión endocrina actual de las interconexiones celulares :la familia de la insulina. Instituto de España. Real Academia de Farmacia Discurso leído en la Sesión del día 13 de diciembre de 2001 para entrada como Académico de Número.
- (43) NEEL, J. (1962) Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress". *Am. J. Hum. Genet* 14:353-62.
- (44) SCHWARTZ MW., FIGLEWICZ DP., BASKIN DG.WOODS SC., PORTE D.JR. (1992) Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocrine Reviews* 13, 3:387.
- (45) RIVERO F., GOYA L., ALÁEZ C., PASCUAL-LEONE AM.,(1995) Effect of undernutrition and diabetes on serum and liver mRNAexpression of IGFs and their bindingp proteins during rat development. *J. of Endocrinology* 145:427-40.
- (46) GOYA L., RIVERO F.,MARTIN MA., ARAHUETES R., HERNANDEZ E., PASCUAL-LEONE AM., (1996) Effects of refeeding of undrnourishedand insulin treatment of diabetic neonatal rats on IGFs and IGFbps. *Am. Physiol.* 371: (*Endocrinol. Metab.* 34) E223-31.
- (47) SHOWEN JA., GOYA L., RAMOS S., BUSIGUINA S., GARCIA-SEGURA LM., ARGENTE J., AND PASCUAL-LEONE AM.,(2002) Effects of early undernourition on the brain insulin-like growth factor-I system. *J.of Neurochemistry* 14:163-69.
- (48) STEPPAN CM.,SWICK AG.,(1999) A role for leptin in brain development. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 256:600-3.
- (49) AHIMA RS., BJORBACK C., OSET SY., FLIER IS.,(1999) Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinol.* 140:2755-62.