

Leptina y Obesidad

Zacarias Jiménez-Salas

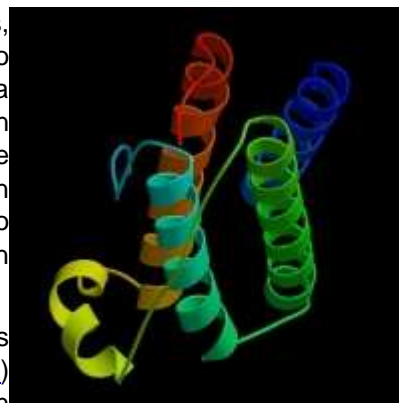
Facultad de Salud Pública y Nutrición (UANL)

E--mail: zjs@infosel.net

Introducción

La leptina fue descrita por primera vez en 1994 y desde entonces, se ha sido el foco de atención de numerosos investigadores, esto se refleja en los cientos de trabajos publicados sobre este tema (1,2,3). La importancia de esta proteína radica en su relación con la génesis de la obesidad en ratones, que resulta muy importante en la búsqueda de una mayor comprensión de la obesidad en humanos, uno de los problemas de salud más extendidos en todo el mundo y que afecta a más de la tercera parte de la población adulta de los países industrializados.

Desde 1978 los trabajos de Coleman (4) con animales parabióticos y posteriormente los de Harris y colaboradores (5) hacían sospechar la presencia de una sustancia en la circulación sanguínea responsable de regular el contenido de grasa corporal y el balance energético. Los estudios de parabiosis utilizando un ratón genéticamente obeso *ob/ob* y un ratón normal resultaron en una disminución del peso corporal del ratón obeso, esto sugirió que los ratones *ob/ob* carecían de una sustancia en la circulación sanguínea que es proporcionada en la sangre del ratón sano. En cambio, al interconectar un ratón obeso de otra línea genética, los ratones obesos y diabéticos *db/db* con un ratón delgado normal, no se produjo la disminución de peso esperada, en su lugar, el animal delgado dejaba de comer y moría. Esto indicó que los ratones *db/db* no eran capaces de responder al factor circulante presente en los animales delgados normales, probablemente debido a la presencia de un receptor defectuoso. El desarrollo de las técnicas de biotecnología y la biología molecular en los últimos años, ha sido fundamental en el estudio de la obesidad a nivel molecular. De esta manera, a principios de la década pasada se logró la clonación del gen responsable de la obesidad en los ratones *ob/ob* su homólogo en humanos y se describió al producto genico que se denominó leptina (del griego leptos = delgado) (6). En este trabajo se analiza la estructura de esta hormona proteica, su papel en la obesidad en humanos y se prevee el futuro de la investigación en este campo.



El gen *ob* y su producto

El gen *ob* de los humanos es similar al de ratones y se localiza en el cromosoma 7q31-3 (7). Esta integrado de aproximadamente 20 kb agrupadas en tres exones separados por dos intrones que transcriben un RNAm de 3,500 nucleótidos; el producto de este gen es una hormona proteica de 167 aminoácidos que es procesada a un polipéptido de 146 residuos con un peso molecular de 16 kD antes de integrarse a la circulación sanguínea. Esta proteína denominada leptina, es producida en varios tejidos, especialmente en tejido adiposo (8). La leptina pertenece a la familia de las citocinas, su estructura incluye un paquete de 4 hélices alfa antiparalelas y tres helices que conectan al paquete anterior, tiene 4 giros beta y un enlace disulfuro entre los residuos aminoácidos 117 y 167 (9).

En los ratones *ob*, las mutaciones en este gen provocan la ausencia del RNAm correspondiente la formación de transcritos truncados que resultan en la ausencia de leptina o en la producción de una

proteína mas corta no funcional. En esta cepa de ratones se observa disminución de la temperatura corporal e hiperfagia (4); en cambio, la administración de leptina recombinante les produce disminución de la hiperfagia y del peso corporal (10), esto constituyen la explicación a nivel molecular de los experimentos de parabiosis descritos anteriormente. Por su parte, la leptina administrada a ratones *db/db* no tiene ningún efecto, lo que sugiere que estos ratones posiblemente carecen de un receptor funcional para esta hormona.

En humanos obesos no se han publicado reportes de mutaciones ni carencia en la leptina, incluso, la mayoría de los obesos tienen niveles superiores de leptina en sangre que los sujetos con peso normal, sugiriendo que su funcionamiento inadecuado se debe a fenómenos de resistencia a su acción fisiológica (8). En Alemania se analizaron niños con obesidad extrema y no se encontraron alteraciones en el gen de la leptina (11). En una población de mexicanos no diabéticos con obesidad moderada a los que se realizó un seguimiento por tres años, el nivel de leptina al inicio del estudio no se asoció con los cambios de peso de los pacientes (12). Un estudio en la población uruguaya también apoya la evidencia de los niveles de leptina normales en sujetos obesos comparados con su control (13).

Son raros los estudios que asocian mutaciones en la leptina con la obesidad en humanos. En 1997 se describieron dos casos de niños de origen pakistaní que nacieron con peso normal pero al transcurrir el tiempo desarrollaron obesidad extrema (14); ambos presentaron deficiencias en los niveles de leptina y ninguno mostró alteraciones en la estatura ni anomalías en el metabolismo del colesterol.

El receptor de la leptina

Una vez que la leptina es secretada por el tejido adiposo al torrente sanguíneo, debe llegar a sus órganos blanco y ser reconocida por los receptores proteicos en la superficie de la membrana plasmática. A la fecha, se han detectado receptores para la leptina (Ob-R) en casi todos los tejidos y se han encontrado varias isoformas dependiendo del órgano blanco (15). El receptor mas largo un polipéptido de alrededor de mil aminoácidos insertado en la membrana plasmática en dominios extracelular, transmembranal e intracelular, lo que indica una posible función de transducción de la señal al interior de la célula. Este receptor es abundante en el hipotálamo, una región de gran importancia en la regulación del peso corporal. Un receptor de menor talla para la leptina ya que carece del dominio intracelular se localiza en el hipotálamo y en tejidos como pulmones, riñones y cerebro, entre otros. Por último, hay un receptor aun mas pequeño pues carece de los dominios intracelular y transmembranal y probablemente su función es transportar la leptina en el plasma.

Los estudios de Chen (16), utilizando ratones *db* confirmaron la presencia de mutaciones de punto en los receptores hipotalámicos para la leptina y se observó que afectan a todas las isoformas causando una fijación deficiente de la leptina y/o una mala transducción de la señal al interior de la célula.

Aunque los estudios en humanos no se ha logrado encontrar mutaciones en los receptores para la leptina, recientemente se informó de una familia a la que se le detectaron alteraciones en el receptor a la leptina, estos pacientes desarrollaron obesidad y anomalías en el desarrollo sexual (17).

Función general de la leptina en la regulación del peso corporal

Desde que se descubrió la leptina se le consideró como la señal encargada de regular la ingesta y el balance energético del organismo para mantener el peso ajustado a un nivel constante. En un principio se observó que la administración de leptina a ratones *ob/ob* ocasiona una disminución del peso corporal, de la temperatura corporal así como de la ingesta. (18). Actualmente se sabe que al entrar la leptina a la circulación sanguínea de ratones normales, actúa a nivel de sistema nervioso

central inhibiendo la producción de neuropéptidos hipotalámicos, que incluyen el neuropéptido Y, el más potente factor estimulante del apetito conocido. Debido a esto, los ratones dejan de comer ya que su sistema de saciedad queda satisfecho y se produce una disminución de la ingesta que repercute en la pérdida de peso corporal. Estudios posteriores demuestran que la forma de actuar de la leptina es en realidad bastante compleja.

Algunas observaciones señalan que la administración de leptina recombinante restaura la fertilidad en los ratones hembras *ob/ob*, lo que sugiere una participación de esta hormona en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y el contenido de grasa corporal (19). Actualmente se ha demostrado que en los niños también hay una relación entre los niveles de leptina y el comienzo de la pubertad. Una evidencia de la relación anterior, la tenemos a partir de los estudios con los pacientes obesos *ob/ob* que además del exceso de peso presentaron problemas en la maduración sexual ya que a los niños no desarrollan los caracteres sexuales secundarios y las mujeres mayores no tuvieron menarquía (20).

Conclusiones

Lo que en un principio parecía una esperanza para la terapia de la obesidad en humanos, parece cada vez más alejada ya que solamente un pequeño porcentaje de obesos se debe a alteraciones en la leptina y más bien el modelo de obesidad humana responde mejor al modelo animal de los ratones *db/db* leptino-resistentes a los cuales la alteración parece ser el receptor de la leptina; sin embargo, es indudable el conocimiento adquirido acerca de la acción hormonal de esta proteína en su papel de saciedad, y falta conocer más acerca de su participación en la reproducción y generación de los caracteres sexuales secundarios.

Referencias

1. Remesar X, Rafecas I, Fernández-López J.A, Alemany M. 1997. Leptin. Med. Res. Rev, 17: 225 – 234.
2. López-Alvarenga JC. 1999. Papel de la leptina en la obesidad. Nutr. Clin. 2(1): 10-15.
3. Harris RB. 2000. Leptin: much more than a satiety signal. Annu. Rev. Nutr. 45-75.
4. Coleman DL. 1978. Obesity and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. Diabetologia. 14: 141 – 148.
5. Harris RB, Hervey E, Hervey GR. 1987. Body composition of lean and obese Zucker rats in parabiosis. Int. J. Obesity 11: 275 – 283.
6. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372: 425– 432.
7. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, et al. 1995. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. J. Biol. Chem. 270: 27728-27733.
8. Lonqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. 1995. Overexpression of the obese (*ob*) gene in adipose tissue of human obese subjects. Nature Med 1: 950 – 953.
9. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, et al. 1997. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. Nature. 387: 206-209.

10. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. 1998. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 394: 897-901.
11. Hinney A, Bornscheuer A, Depenbusch M, Mierke B, Tolle A, Mayer H, Siegfried W, Remschidt H, Hebebrand J. 1997. Absence of leptin deficiency mutation in extremely obese German children and adolescents. *Int. J. Obes* 21: 1190.
12. Haffner SM, Mykkanen LA, Gonzalez CC, Stern MP. 1998. Leptin concentrations do not predict weight gain: The Mexico city diabetes study. *Int J Obes* 22: 695 – 699.
13. Pizarro R, Irrazabal E, Recalde A, Barrios E, Arocena A, Aguirre B, Garcia-Loriente J. M, Bonifazi JL. 1999. Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Rev Med Uruguay* 15: 43 – 48.
14. Montague CT, Farooqi S, Whitehead JP, Soos M A, Rau H, Wareham N J, Sewter C P, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prints JB, O'Rahilly S. 1997. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 387: 903 – 907.
15. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R. et al. 1995. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 83: 1263 – 1271.
16. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. 1996. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*. 84: 491 – 495.
17. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al., 1998. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 392: 398 – 401.
18. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. 1995. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 269: 546-549.
19. Tatarani PA, Monroe MB, Dueck CA, Traub SA, Nicolson M, Manore MM, et al. 1997. Adiposity, plasma leptin concentration and reproductive function in active and sedentary females. *J. Obesity related metab. Disorders*. 21(9): 818-821.
20. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop EN, Goel P, Clairmont A, et al. 1997. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 82: 3239-3245.