



La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo

Leticia Manuel,* Arturo Zárate,* Marcelino Hernández-Valencia*

Resumen

La leptina es la hormona del adipocito que actúa como un adipostato regulando el apetito y el consumo energético. De manera experimental, se descubrió que modula el apetito en el cerebro, y periféricamente se correlaciona con la cantidad de tejido graso, por lo que interviene en el proceso metabólico. La mayor parte de los estudios clínicos se han dirigido a determinar la participación de la leptina en la obesidad, diabetes y dismetabolismo.

Palabras clave: Leptina, obesidad, ratón *ob/ob*.

Summary

Leptin is secreted by the fat tissue in order to establish the regulation of appetite at the brain site. Experimentally, it has been demonstrated that the absence of leptin synthesis or its cell receptor induces hyperphagia, obesity and diabetes. Clinical studies have been directed at the effect of leptin on obesity and diabetes.

Key words: Leptin, obesity, *ob/ob* mice.

INTRODUCCIÓN

La historia de la leptina se inició en 1950, en el laboratorio de Jackson, en Bar Harbor, Maine, al aparecer accidentalmente en roedores una cepa caracterizada por hiperfagia, obesidad, letargia e hiperglucemia moderada, por lo que se designó la cepa como *ob/ob* (Figura 1). En 1965 apareció una nueva cepa con hiperfagia y obesidad, pero mostrando una diabetes más acentuada, asociada con hiperlipidemia, recibiendo el nombre

de *db/db*. En 1973, en el mismo laboratorio, Douglas Coleman realizó varios experimentos con estas cepas utilizando parabiosis con ratones normales. En el ratón *ob/ob* desapareció la hiperfagia y la obesidad; sin embargo, en el ratón *db/db* no encontraron cambios, por lo que se propuso que en los ratones normales circulaba

* Unidad de Investigación de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F. Hospital Ángeles México.

Correspondencia:

Dr. Arturo Zárate

Unidad de Investigación de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Centro Médico Nacional IMSS y Hospital Ángeles México

Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Aceptado: 29-06-2012.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>



Figura 1. Ratón obeso (*ob*) (derecha) comparado con un ratón normal (izquierda).

una molécula que regulaba el apetito y en consecuencia, evitaba la obesidad. Así, en la mutación *ob/ob* estaba ausente dicha molécula y en la mutación *db/db* no existía el receptor cerebral (Figura 2).¹⁻³

El desarrollo impresionante de las técnicas de ingeniería genética permitieron que Jeffrey Friedman, quien había estudiado en el laboratorio de Coleman, pasara a la Universidad de Rockefeller en Nueva York en 1994, y localizara la mutación genética en el brazo largo del cromosoma 6;⁴

a continuación pudo clonar el gene denominado *ob* y, de esta manera, identificar la leptina (del griego "*leptos*" que significa delgado). Esta hormona es una proteína de 146 aminoácidos (16 kD), conformada por cuatro hélices con una estructura parecida a las citocinas;^{5,6} estructuralmente muestra una homología de 84% con la de los roedores (Figura 3). La leptina se produce casi de manera exclusiva en el tejido adiposo y circula acompañada de una proteína que es similar al receptor que se encuentra

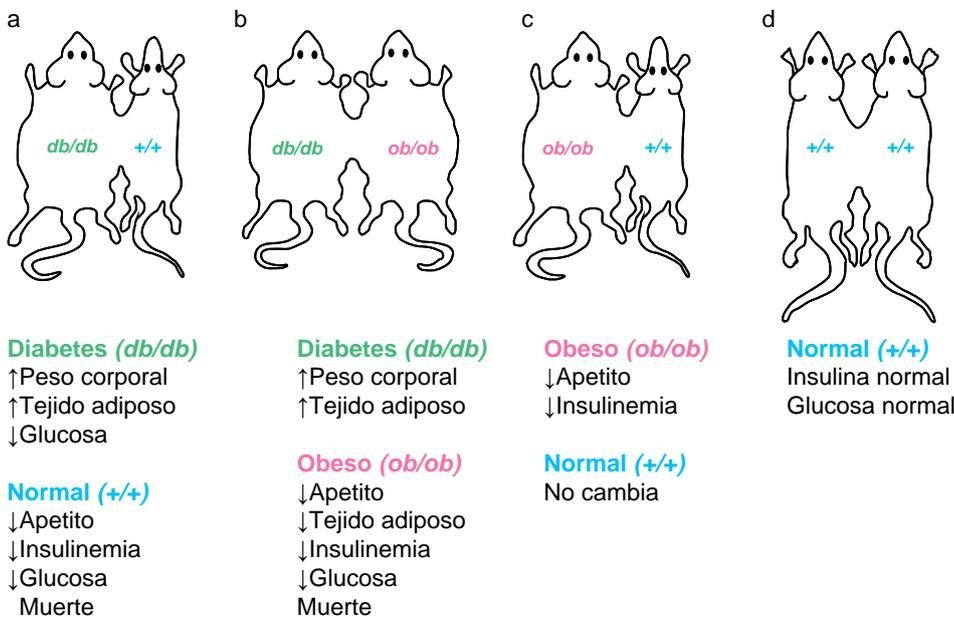


Figura 2. Representación esquemática del experimento parabiótico en roedores en el laboratorio de Coleman, en 1973.

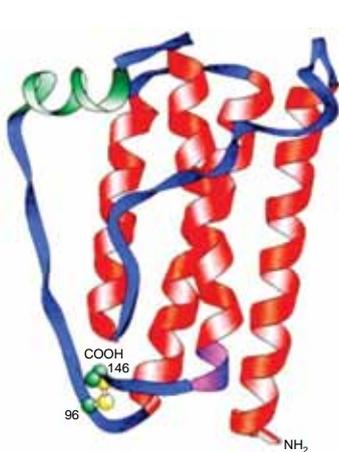


Figura 3. Estructura proteica tridimensional de leptina.

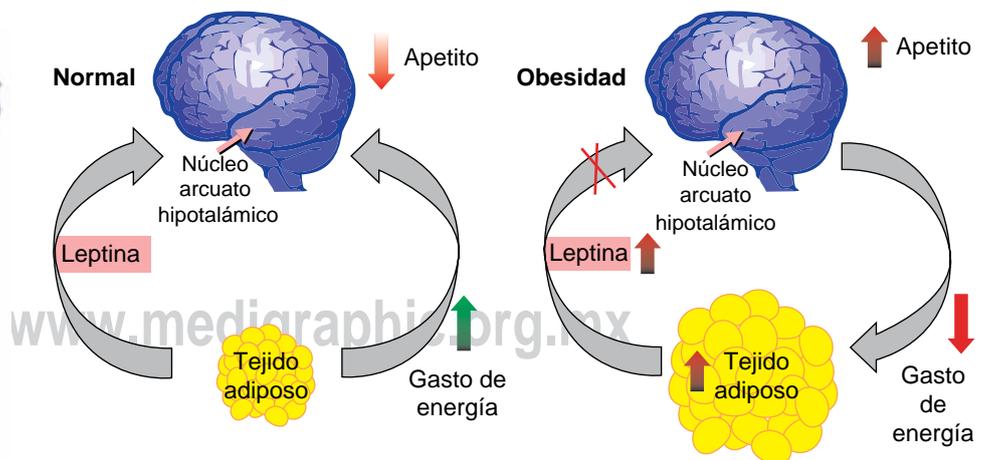


Figura 4. La leptina producida en el adipocito regula el apetito a nivel cerebral y estimula el gasto energético. A la derecha se muestra la diferencia cuando existe exceso de tejido adiposo.



Figura 5. La representación de la estatuilla del premio Lasker es la "Victoria de Samotracia".



Figura 6. Coleman y Friedman en el laboratorio de Ban Harbor, Maine.

en el núcleo arcuato del cerebro, que es el sitio en donde suprime el apetito a través de inhibir al péptido Y (NPY). Por otra parte, estimula la termogénesis periférica.⁷ Por consiguiente, tanto la ausencia de síntesis de leptina como la de su receptor producen el mismo efecto fenotípico y metabólico en animales y en el humano.^{8,9} Estudios posteriores han demostrado también su participación en los procesos inmunológicos, en la angiogénesis y en aspectos reproductivos, así como en un probable efecto sobre los osteoblastos.¹⁰⁻¹²

ESTUDIOS CLÍNICOS

En el humano se ha confirmado el papel de la leptina en la regulación del apetito y el balance energético, actuando como "adipostato" que regula automáticamente la cantidad de tejido adiposo y la ingesta calórica dentro del escenario metabólico en el que participan diversas hormonas (Figura 4).⁷ Con sorpresa se encontró que personas obesas podían mostrar niveles circulantes de leptina y, por ello, se propuso que en estos casos podría existir un estado de "resistencia a leptina" en una forma similar a la resistencia a insulina, como se ha descrito en la obesidad y en la diabetes.¹³ En la actualidad, se ha continuado una serie de estudios clínicos con análogos sintéticos de leptina (metreleptina); en particular, para el tratamiento de la lipodistrofia.¹⁴ Asimismo, existen otros estudios dirigidos a conocer el efecto de la desnutrición materna sobre el feto y las consecuencias de esta situación en el neonato e infancia. Con base en la observación clínica de que en personas obesas se asocia una menor frecuencia de osteoporosis, se hacen investigaciones sobre la interrelación de la leptina con los osteoblastos.¹⁵

CONCLUSIÓN

La leptina ha permitido que se realicen estudios sobre la obesidad y los trastornos metabólicos; asimismo, ha facilitado el desarrollo de intervenciones terapéuticas.

Addendum

La Fundación Lasker otorga un Premio en reconocimiento a las contribuciones relevantes sobre medicina básica y medicina clínica que signifiquen un avance en la ciencia médica en cuanto al diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades. Se considera trivialmente como el presagio para alcanzar el Nobel, ya que 75 personas galardonadas con el Lasker, años después han sido premiadas con el Nobel (Figura 5). En 2010, fueron acreedores al Lasker: Douglas L. Coleman, del Jackson Laboratory, y Ban Harbor Maine y Jeffrey M. Friedman, del Molecular Genetics Laboratory del Rockefeller University, New York, por el descubrimiento de leptina que controla el apetito y el peso corporal, por lo cual se generó un enfoque sobre la investigación de la obesidad y la diabetes (Figura 6).^{16,17}

REFERENCIAS

1. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; 9: 294-298.
2. Coleman DL. Obese and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndrome in mice. *Diabetologia* 1978; 14: 141-148.
3. Coleman DL. A historical perspective on leptin. *Nature Medicine* 2010; 16: 1097-1099.
4. 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.
5. 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.

6. Maadej T, Boguski MS, Bryant SH. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett* 1995; 373: 13-18.
7. Zárate A, Saucedo R, Basurto L. El tejido adiposo: una nueva glándula del sistema endocrino. *Ciencia* 2007: 69-76.
8. 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.
9. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6096.
10. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998; 92: 437-440.
11. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. *Int J Obesity* 1999; 23(Suppl 1): 22-28.
12. Oppert JM. Leptine et régulation du poids corporel. *Cah Nutr Diet* 1997; 32: 217-223.
13. Lusting R. Childhood obesity: behavioral aberration or biochemical drive? Reinterpreting the First law of thermodynamics. *Nature* 2006; 2(8): 447-458.
14. Ahima RS, Osei SY. Editorial: Leptin and appetite control in lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 4254-4257.
15. Manuel-Apolinar L, Zárate A, Rocha L, Hernández M. Fetal malnutrition affects hypothalamic leptin receptor expression after birth in male mice. *Arch Med Res* 2010; 41(4): 240-245.
16. The Lasker Foundation celebrates medical advances made with help from model organisms. *Dis Model Mech* 2009; 2(11-12): 532-533.
17. Golstein JL. How to win a Lasker? Take a close look at bathers and bulls. *Nat Med* 2010; 16(10): 1091-1096.