

# REGULACIÓN ENDOCRINA DE LA OBESIDAD

*Evangelina Palacios Aláiz*

## Introducción

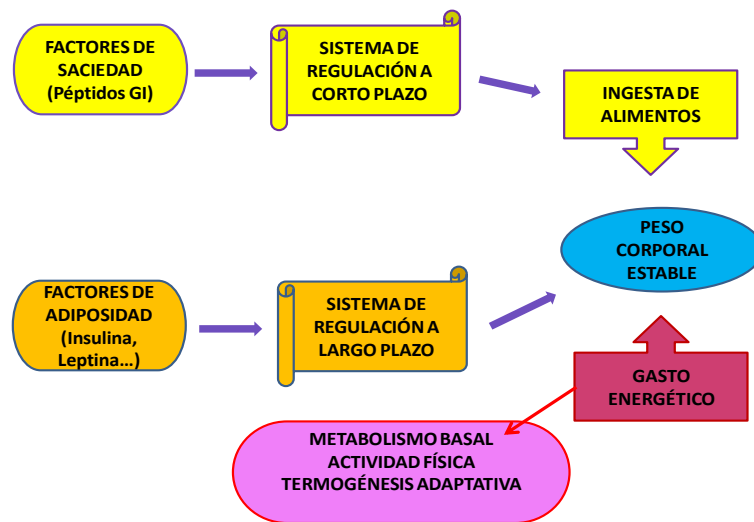
El aumento abrumador en la prevalencia del sobrepeso y de la obesidad en las últimas décadas representa una de las mayores amenazas para la salud del mundo desarrollado por ser origen de importantes alteraciones endocrino metabólicas y destacado factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas. Por ello se han desarrollado múltiples líneas de investigación para avanzar en el conocimiento de los diferentes aspectos fisiopatológicos de esta enfermedad y frenar el avance de la epidemia global en la que se ha convertido esta patología. Se define, la obesidad, como un exceso de adiposidad corporal. Es un estado de aumento de peso corporal, en particular del tejido adiposo, de magnitud suficiente para originar consecuencias adversas para la salud.

En esta revisión se hará referencia en primer lugar a varios péptidos hormonales de origen gastro-intestinal: grelina, colecistoquinina (CCK), péptido semejante al glucagón (GLP)-1, polipéptido pancreático (PP), péptido YY (PYY), y oxintomodulina (OXM), todos ellos con capacidad moduladora del apetito. En segundo lugar se analizará la implicación de la señalización por insulina en la adiposidad por su función activadora de la síntesis de ácidos grasos y de triacilgliceroles (TAG) y limitante de la lipólisis en los adipocitos y finalmente la función de la leptina, en relación con la obesidad.

## El control hipotalámico del equilibrio energético

El peso corporal es el resultado del equilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético. Su mantenimiento entre límites estrechos, como ocurre en

humanos, a pesar de la variabilidad en los dos parámetros anteriores, evidencia la existencia de un sistema homeostático que controla los almacenes corporales de energía. El cerebro es el organizador principal de los circuitos fisiológicos implicados en la regulación del metabolismo y mantenimiento de la homeostasis energética. Gordon Kennedy en 1953, propuso un modelo homeostático para controlar el balance energético y el peso corporal. Planteó la existencia de señales circulantes, generadas en proporción a los depósitos de grasa del organismo que coordinadamente influían sobre el consumo de alimentos y el gasto energético, para mantener estable el peso corporal.



**Figura 1.** Equilibrio energético. La estabilidad del peso corporal es el resultado del equilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto de energético. El apetito se modula por una serie de péptidos intestinales y, a su vez, regula la ingesta de alimentos a corto plazo. Las hormonas, insulina, leptina, y adiponectina son factores de adiposidad que regulan a largo plazo el peso corporal.

El sistema encargado de la homeostasis energética (Figura 1) incluye dos mecanismos: uno de ellos, actúa en el corto plazo, regula el apetito y marca el inicio y la finalización de las comidas individuales. Responde, fundamentalmente, a señales gastro-intestinales o factores de saciedad que se acumulan durante la alimentación y contribuyen a terminar la ingesta. El otro, el mecanismo que mantiene el equilibrio energético durante periodos prolongados, es el sistema de regulación a largo plazo, (Figura 1) que, esencialmente, se encarga de la regulación

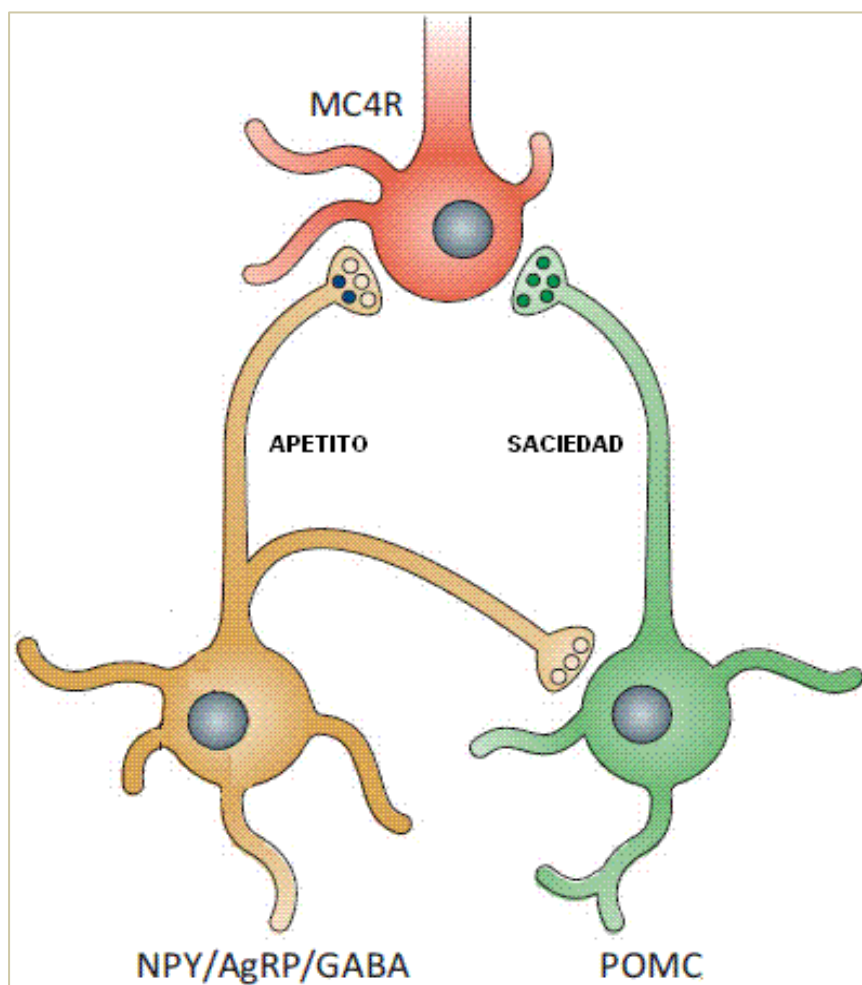
del peso corporal y está constituido por señales químicas, hormonas, principalmente insulina, leptina, y adiponectina que son factores de adiposidad, que se liberan en proporción a los depósitos energéticos del organismo y advierten al cerebro del estado de los mismos.

Las señales de saciedad pueden afectar al tamaño de las comidas individuales, pero no están directamente involucradas en la regulación del peso corporal resultando insuficientes para explicar la estabilidad del mismo. Los factores de adiposidad como leptina e insulina, se liberan en proporción a los depósitos energéticos del organismo, y constituyen señales que actúan a largo plazo, se encargan del equilibrio energético durante periodos prolongados y regulan, por tanto, el peso corporal.

Cuando se vence la capacidad reguladora del sistema, se producirá pérdida de peso, adelgazamiento, o, por el contrario, obesidad. Esta última condición surge cuando, prolongadamente, el aporte de energía a un organismo, es superior a su gasto energético y el exceso de energía se almacena en el tejido adiposo blanco (TAB), como triacilgliceroles (TAG) ó triglicéridos (TG).

Mediante una serie de experimentos en ratas, cuyas regiones hipotalámicas lesionaba selectivamente, Kennedy, por primera vez, pudo demostrar el papel central del hipotálamo en la regulación del equilibrio energético. Es en el núcleo arcuato (ARC), estructura localizada en la base del hipotálamo, donde se lleva a cabo esencialmente la regulación de las señales hormonales periféricas que llegan al cerebro y son integradas por el hipotálamo.

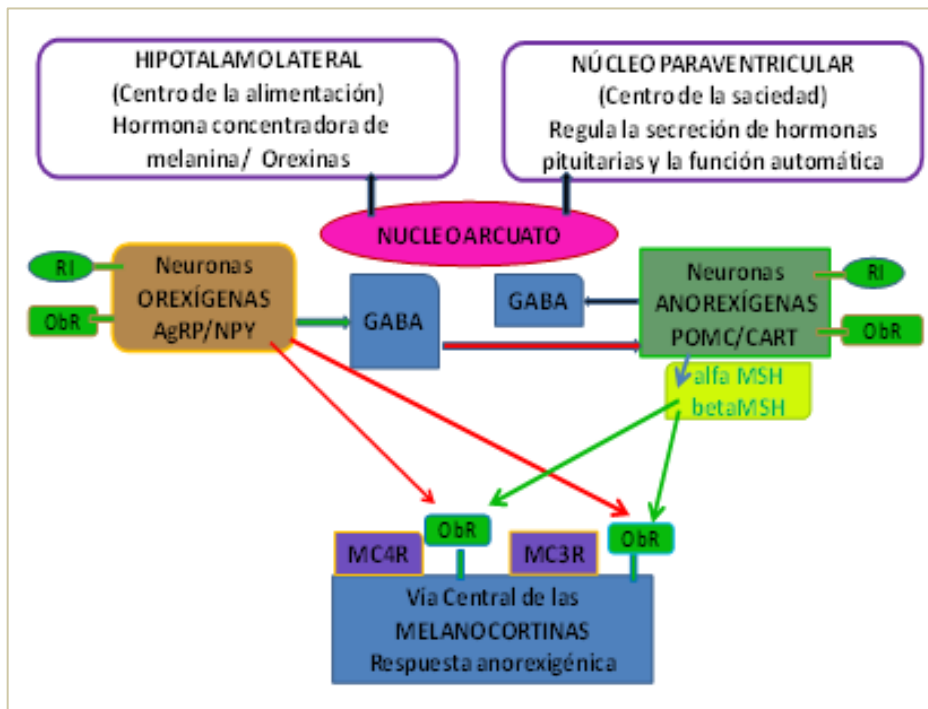
En el núcleo arcuato, (Figura 2) existen dos distintas poblaciones de neuronas: a) las que expresan el péptido relacionado con agouti/neuropéptido Y (AgRP/NPY) que estimulan el apetito, son neuronas orexígenas b) las neuronas que expresan proopiomelanocortina/transcrito relacionado con cocaína y anfetamina (POMC/CART), que inhiben el apetito y promueven la anorexia. Los efectos opuestos que inducen los dos diferentes tipos de neuronas mencionados se llevan a cabo, en parte, a través de las mismas neuronas efectoras, mediante la producción de acciones contrarias sobre el mismo mecanismo de señalización, conocido como vía central de las melanocortinas.



**Figura 2.** Neuronas AgRP y neuronas POMC en el núcleo arcuato.

POMC es una proteína precursora de varios péptidos biológicamente activos, entre ellos, las hormonas que estimulan a los melanocitos  $\alpha$  y  $\beta$  ( $\alpha$  y  $\beta$ -MSH), que actúan sobre los receptores de melanocortina (MC3R y MC4R) para activar una respuesta anorexígena. (Figura 3).

Por el contrario, AgRP es un antagonista competitivo de MSH, por lo que reduce la señalización a través de MSH, con lo que promueve el consumo de alimentos. Tanto las neuronas POMC como las AgRP expresan receptores para leptina y para insulina, que son susceptibles de activación por las respectivas hormonas para incrementar la expresión del ARNm de POMC, y disminuir los niveles de ARNm de NPY y AgRP (Figura 3).



**Figura 3.** Regulación central del equilibrio energético. Relación entre regiones hipotálamicas reguladoras del equilibrio energético. (AgRP: péptido relacionado con agouti; NPY: neuropéptido Y; POMC: proopiomelanocortina; CART: transcrito relacionado con cocaína y anfetamina;  $\alpha$  y  $\beta$  MSH: hormonas estimulantes de los melanocitos  $\alpha$  y  $\beta$ ; MC3R: receptor-3 de melanocortina; MC4R: receptor-4 de melanocortina; GABA: ácido gamma-amino butírico; RI: receptor de insulina; ObR: receptor de leptina. (Líneas rojas inhibición. Líneas verdes estimulación).

La activación de las neuronas proopiomelanocortina (POMC) del núcleo arcuato dispara la liberación de la hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) en el terminal axónico. Esta hormona, a su vez, activa a los receptores de melanocortina tipo 4 (MC4R), suprimiendo la ingesta de alimentos e incrementando el gasto de energía. La estimulación de la actividad de las neuronas AgRP (o NPY/AgRP), también del núcleo arcuato, por el contrario, permite la liberación de AgRP (proteína relacionada con Agouti), la cual antagoniza el efecto de la  $\alpha$ -MSH sobre los receptores MC4R. Pero el sistema NPY/AgRP no sólo antagoniza a las células POMC anorexigénicas en los sitios donde se localizan los MC4R, sino que también inhibe directamente el pericario POMC. Esta inhibición involucra al NPY (neuropéptido Y) y al GABA (ácido gamma aminobutírico), un evento que ocurre a través de la inervación sináptica de las células POMC por parte de los terminales AgRP (Figuras 2 y 3)

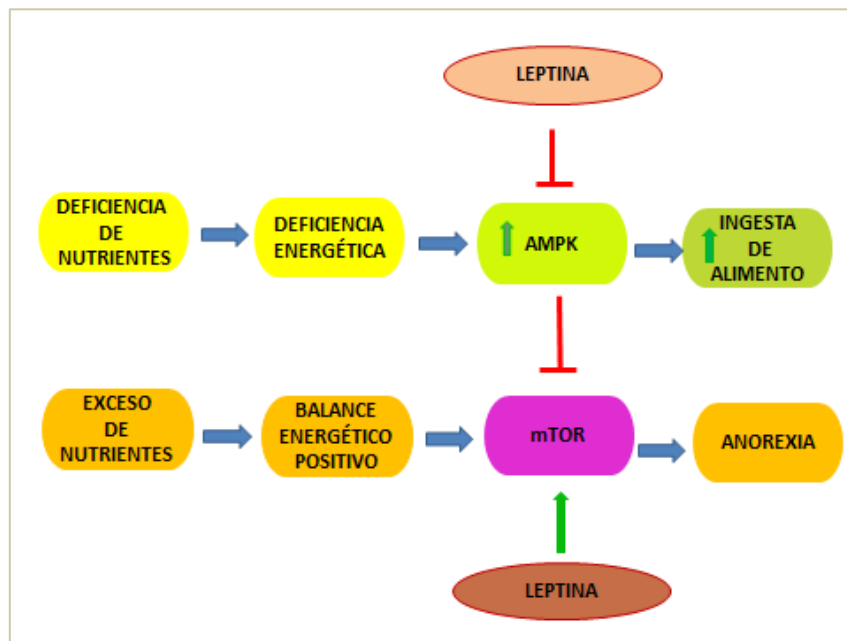
Leptina (TAB) y la insulina (páncreas) aumentan la tasa de descarga de impulsos nerviosos de las células POMC a través de mecanismos pre y postsinápticos al tiempo que disminuyen la de las células AgRP. Por el contrario, la grelina (estómago) aumenta la tasa de disparo de las neuronas AgR a través de un mecanismo directo, mientras que disminuye la frecuencia de potenciales de acción de las neuronas POMC predominantemente por un mecanismo presináptico. Ambas poblaciones de neuronas expresan, ácido gamma-amino butírico (GABA) A través de este neurotransmisor con propiedades inhibitorias, las neuronas AgRP inhiben a las POMC cercanas.

Las neuronas del ARC se proyectan a su vez al núcleo paraventricular (PVN) el centro de la saciedad (Figura 3). El PVN puede considerarse un núcleo efector del hipotálamo, puesto que regula la secreción de hormonas pituitarias, liberando neuropéptidos desde sus proyecciones hacia la eminencia media. También participa en la regulación de la función autonómica mediante proyecciones a las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas. Un ejemplo de ello son las neuronas TRH en el PVN, que regulan el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Un segundo lugar de proyección de las neuronas del ARC (AgRP y MSH) es hacia neuronas en el hipotálamo lateral (centro de la alimentación), que expresan los neuropéptidos orexigénicos hormona concentradora de melanina (MCH) y orexina/hipocretina.

## **Efecto de la disponibilidad de nutrientes**

Las células cerebrales han desarrollado, también, mecanismos que monitorizan la disponibilidad de energía en el espacio extracelular. Las neuronas hipotalámicas, particularmente las del núcleo arcuato, modulan su actividad en respuesta a las fluctuaciones en los niveles de combustibles metabólicos como ácidos grasos, aminoácidos y glucosa. Uno de estos mecanismos es el incremento en la actividad de la quinasa dependiente de AMP (AMPK) en respuesta a una disminución en la relación AMP/ATP (Figura 4) La AMPK es orexígena, se activa en respuesta a la depleción de ATP o por señales de nutrientes o de hormonas que se generan en situaciones de deficiencia energética y modula las respuestas periféricas para restaurar la homeostasis energética. La activación de la AMPK

favorece la respuesta celular generada para incrementar los niveles de ATP, incluyendo el incremento en la síntesis y captación de ácidos grasos y de glucosa. El ayuno, por ejemplo, incrementa la actividad de la AMPK en el hipotálamo. Las células hipotalámicas son sensibles a los niveles circulantes de ácidos grasos libres y su respuesta puede ser mediada por la AMPK. Los ácidos grasos libres difunden en las neuronas hipotalámicas, donde son esterificados y transferidos a las mitocondrias para su oxidación, un proceso que, en última instancia, conduce al incremento de la ingesta de alimentos a través de la activación de las neuronas AgRP. La transferencia de los ácidos grasos esterificados a la mitocondria se realiza con la intervención de la actividad de las aciltransferasas dependientes de carnitina I y II.



**Figura 4.** Efecto de los nutrientes en el hipotálamo: La disponibilidad de nutrientes en el hipotálamo regula la actividad de las proteínas quinasa, AMPK que estimula el apetito y mTOR que lo inhibe. La leptina es una señal de adiposidad que estimula a mTOR e inhibe a AMPK (AMPK: proteína quinasa activada por AMP; mTOR: proteína quinasa diana de la rapamicina).

Otro mecanismo que se ha descrito como sensor de los niveles de nutrientes y que funciona como regulador del peso corporal y del consumo de alimentos es la serina- treonina quinasa mTOR (mammalian target of rapamicin) que se activa en condiciones de balance energético positivo, particularmente cuando hay un

aumento de los niveles de ATP (Figura 4). mTOR tiene un papel fundamental en la regulación de la síntesis proteica y en el crecimiento celular, ambos procesos son dependientes de la disponibilidad de nutrientes. La actividad de mTOR se regula por hormonas y nutrientes, particularmente aminoácidos de cadena ramificada, como la leucina.

Las dos enzimas con actividad de proteína quinasa se expresan en las neuronas POMC y AgRP del ARC, donde responden a la insulina, a la leptina y los niveles de nutrientes. Además, la activación de la AMPK produce la inhibición de la señalización por mTOR (Figura 4). Se ha demostrado que la vía de señalización mTOR participa en la respuesta anorexígena mediada por la leptina. Mientras que la leptina activa a AMPK en tejidos periféricos, motiva disminución de la actividad de la quinasa en el hipotálamo. Esta inhibición parece ser necesaria para que se manifieste la capacidad para reducir la ingesta que posee la leptina. Como la activación de AMPK inhibe mTOR (Figura 4), la reducción de la actividad AMPK puede incrementar la actividad de mTOR.

Por otra parte, la proteína mitocondrial desacoplante tipo 2 (UCP2) puede intervenir en la generación de las respuestas celulares en el núcleo arcuato, las cuales, en última instancia, provocan un incremento en la actividad del sistema melanocortina. Se ha sugerido que la UCP2 modula la eficiencia de los procesos metabólicos en las células hipotalámicas incrementando la neurotransmisión y modulando la remodelación sináptica. Los ácidos grasos promueven la transcripción y actividad de la UCP2. Por otro lado, varios estudios han demostrado que la glucosa es el principal disparador de la descarga de potenciales de acción de las neuronas POMC.

Esto es consistente con el papel de las células POMC como señales de saciedad, pues en condiciones de saciedad, los niveles circulantes de glucosa aumentan y las neuronas POMC incrementan su descarga. Por el contrario, durante el balance energético negativo, los niveles de glucosa disminuyen y las neuronas AgRP incrementan su tasa de descarga.



## Hormonas gastrointestinales en la regulación del apetito

Mientras que las señales periféricas de adiposidad, insulina y leptina, mediante una regulación a largo plazo, están implicadas en el control del equilibrio energético y el peso corporal, existen varios péptidos hormonales originados en el tracto gastrointestinal (GI) que desempeñan importante función en la iniciación y finalización de las comidas y por tanto en la regulación del apetito.

### Grelina

La grelina se describió, inicialmente como un ligando endógeno del receptor secretagogo de la hormona de crecimiento. Posteriormente se descubrió su importante papel en el control de la homeostasis energética. Es un péptido orexigénico de 28 aminoácidos, que se produce principalmente en las células del fundus del estómago y en el intestino delgado proximal. En menor cantidad, también, secretan la hormona el páncreas, riñones, pulmón, placenta, testículos, pituitaria e hipotálamo.

Descubierta en 1999 por Kojima y col., es la única hormona circulante de la que, actualmente, se sabe que estimula el apetito y promueve la ingesta de alimentos. Es también la única sustancia de la que se conoce su secreción en respuesta a la reducción del contenido intestinal y cuya secreción cesa con la ingesta. La administración periférica, así como la central de grelina motivan incremento de la ingesta de alimentos y favorecen el aumento del peso corporal. La hormona ejerce esos efectos a través de un proceso central.

En la señalización de la grelina circulante intervienen neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo. Se ha demostrado que las neuronas que expresan dos potentes péptidos orexígenos, el neuropéptido (NPY) y la proteína relacionada con agouti (AgRP), reducen la actividad de las neuronas de proopiomelanocortina (POMC) con intervención de la grelina. Por lo tanto, NPY y AgRP son intermediarios del efecto orexígeno de la grelina circulante a través de la inhibición de la señalización de melenocortina. La señalización por grelina alcanza el núcleo arcuato a través de la inervación vagal aferente. Experimentalmente se ha comprobado que con la vagotomía quirúrgica subdiafrámica ó mediante

capsaicina se bloquea la capacidad de la grelina, administrada periféricamente para estimular el apetito.

Se han identificado dos isoformas de la grelina: una de ellas acilada que es activa y otra des-acilada que es inactiva. La grelina octanoilada, activa, tiene una vida media corta. A los 30 minutos, aproximadamente, de su liberación pierde el radical acilo para convertirse en la forma desacilada e inactiva.

La activación de la grelina se realiza con la intervención de la enzima grelina- O-aciltransferasa (GOAT) que sitúa el radical octanoilo en la serina en posición 3 del péptido pro-grelina. Esta inserción del ácido graso de cadena media en el péptido precursor, es esencial para que la grelina se una a su receptor de tipo del secretagogo de la hormona de crecimiento, (GHS-R). El GHS-R se expresa en el hipotálamo, corazón, pulmón, páncreas, intestino y tejido adiposo. Se ha demostrado, en modelos de animales, como también ocurre en humanos, que la activación de los receptores de GHS-R motiva aumento de la ingesta de alimentos e incremento de la adiposidad y secreción de la hormona de crecimiento.

En la última década, se ha avanzado mucho en el conocimiento de las diferentes actividades de la grelina. La posibilidad de evaluar las isoformas (acilada y desacilada) del péptido ha permitido avances importantes en este conocimiento, así como de su función en el metabolismo. Sin embargo, es necesaria una cuidadosa interpretación de los estudios que evalúan la grelina total frente a la grelina activa e inactiva. La grelina desacilada no se une al receptor GHS-R y sus funciones biológicas son inciertas en ausencia de un receptor equivalente identificado. Se acepta, en general, que las dos isoformas tienen efectos diferenciales en los tejidos. Actualmente se desarrollan investigaciones que tratan de comprobar y evaluar la intervención de la grelina en la motilidad gastrointestinal, memoria, inflamación, apoptosis, y en la actividad de la dopamina.

En estado de obesidad, se han observado cambios en los niveles de grelina. La concentración de la hormona circulante es menor en pacientes obesos que en individuos normales. El tejido visceral adiposo es más sensible a estos niveles bajos si se compara con el tejido adiposo subcutáneo lo que indica que en los individuos obesos, el depósito de triglicéridos debe ocurrir, preferencialmente, en

los depósitos de grasa visceral, los niveles de grelina se normalizan con la recuperación del peso ideal. Sin embargo, el estado obeso se convierte en homeostático, promoviendo la fácil adquisición de peso tras la pérdida del mismo inducida por la dieta. También se ha encontrado relación entre la hormona orexigénica y la insulina: pacientes con resistencia a la insulina, por tanto con niveles elevados de esta hormona, poseen concentraciones bajas de grelina.

Se han identificado mutaciones de la grelina, en humanos, que se han relacionado con la obesidad. Entre ellas las que consisten en el cambio de posición de nucleótidos en el precursor pre-progrelina; así como otras, que afectan al receptor GHS-R. Estas últimas son raras y no todas son causa de obesidad.

El empleo de agentes farmacológicos para interferir la señalización de grelina puede conducir a la disminución del consumo de alimentos y en última instancia a la pérdida de peso. Otro acercamiento más drástico para la interrupción de la señalización de grelina es la cirugía bariátrica. Aunque ese último procedimiento se ha mostrado eficaz para revertir las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad mórbida, no está disponible para el tratamiento generalizado de esta patología. Por ello se han propuesto medicamentos (antagonistas) cuyas dianas son la grelina y el receptor GHS-R, como atractivas modalidades de lucha contra la obesidad. Actualmente están en estudio varios ligandos del receptor GHS-R. Se ha desarrollado, también, una vacuna contra la obesidad que impide que la grelina llegue al sistema nervioso central. A pesar del enorme potencial para la intervención farmacológica de la obesidad, teniendo como objetivo la grelina, no se dispone en la actualidad de ningún fármaco de este tipo en el mercado. Los inconvenientes encontrados en las aproximaciones farmacológicas desarrolladas son principalmente la escasa eficacia mostrada, carencia de selectividad, deficiente biodisponibilidad y ausencia de resultados que avalen una pérdida sostenida de peso.

### **Colecistoquinina**

La colecistoquinina (CCK) se sintetiza en el duodeno y en el yeyuno. Se localiza también en el hipotálamo, principalmente en el núcleo ventromedial. Inicialmente se comprobó que su administración a ratas reducía la ingesta de alimento, según un modelo dependiente de la dosis. Posteriormente se han

descrito similares efectos de la hormona en humanos, donde se han caracterizado dos subtipos de receptores, CCK/A y CCK/B, distribuidos en el sistema GI y en el cerebro, respectivamente. Se ha referido que el receptor CCK/A es el más eficaz para reducir la ingesta de alimento. La mayor parte de las investigaciones sobre la posible utilidad terapéutica de la administración de CCK y del ligando del receptor CCK oralmente activo, se han llevado a cabo en la última década pero no han arrojado resultados satisfactorios para su utilidad frente a la obesidad.

### **Péptido glucagonoide**

El péptido glucagonoide (GLP)-1 Se libera a partir de pequeñas células intestinales y de las células L del colon, en proporción a las calorías ingeridas. Su administración periférica desarrolla efectos anoréxicos, tanto en individuos delgados como en obesos, efectos que se han asociado a la reducción del vaciamiento gástrico y a la supresión de la secreción gástrica ácida. Ambos tipos de administración, central y periférica de GLP-1 o de agonistas del receptor de GLP-1 se han mostrado eficaces para realzar la saciedad y reducir la entrada de alimentos, promoviendo la pérdida de peso en roedores y humanos. Se ha referido que individuos obesos, tenían retrasos en la liberación post-pandrial de GLP-1, y presentaban niveles circulantes reducidos del péptido. Sin embargo, mantenían su sensibilidad al mismo, administrado periféricamente, y a sus efectos. anoréxicos. Como ocurre con PYY, se ha demostrado que la cirugía estimula la respuesta postprandrial del GLP-1. Su vida media es de unos cinco minutos, debido a la inactivación y aclaramiento por la enzima dipeptidil peptidasa-IV (DDP-IV). Esta característica, supone una barrera importante de cara a su posible utilidad terapéutica. Las aproximaciones, usualmente investigadas, para salvar este problema incluyen la inhibición de la DDP-IV y la utilización de análogos más estables del GLP-1.

La inhibición de la DPP-IV ha resultado útil en el tratamiento de T2DM, pero los resultados han sido menos prometedores en el caso de su utilización frente a la obesidad. Los agonistas, no peptídicos, del receptor del GLP-1 o resistentes a DPP-IV han recibido atención más recientemente y son más prometedores como terapias antiobesidad. En humanos no diabéticos se está investigando actualmente, como agente antiobesidad, un análogo del GLP-1, exendina-4, (descubierto en el

veneno de *Heloderma suspectum*). Sus efectos secundarios adversos, entre los que se incluyen náuseas y vómitos, sitúan las limitaciones de su uso en la dosis máxima tolerable. El análogo del GLP-1 altamente homólogo, con vida media larga, liraglutide, también se cita como agente farmacológico reductor del peso corporal, con buena tolerancia en seres humanos. Sin embargo, siguen siendo las náuseas transitorias su efecto colateral más común. Actualmente, se encuentran en estudio análogos con mayor similitud a la forma humana del GLP-1, en cuyas moléculas se está determinando su eficacia como fármacos contra la obesidad. Muy conveniente sería el esclarecimiento de los mecanismos implicados en la producción endógena del GLP-1 lo que unido a la conocida propiedad aditiva de los efectos saciantes de GLP-1 y PYY, supondría un nuevo enfoque en la lucha contra la obesidad.

### **Oxintomodulina**

La Oxintomodulina (OXM) es el producto del gen proglucagón. Se libera de las células L del intestino en respuesta a la ingestión de alimentos y proporcionalmente a su contenido calórico. La administración de OXM reduce la ingesta de alimentos y aumenta el gasto de energía en roedores y en seres humanos. El efecto anoréxico de OXM se bloquea por exendina, antagonista del receptor GLP-1R, lo que sugiere que OXM lleva a cabo sus efectos a través del GLP-1R. Sin embargo OXM tiene relativamente baja afinidad, in vitro, para el GLP-1R. Esta afinidad es 50 veces menor que la que posee GLP-1 para GLP-1R. Esto plantea la posibilidad de la existencia de un receptor, hasta ahora no identificado, a través del cual OXM ejerce su efecto anoréxico. De hecho, varios efectos de la OXM parecen ser independientes del receptor GLP-1R.

### **Polipéptido pancreático**

El polipéptido pancreático (PP). Es un péptido anorexigénico de 36 aminoácidos, secretado principalmente en los islotes de Langerhans y en menor proporción por el colon y el recto. La concentración de PP en la circulación es baja durante el ayuno pero se eleva con la ingesta calórica y proporcionalmente a la misma. Su efecto reductor de la ingesta de alimentos, se ejerce directamente a través del receptor Y4, localizado en el tronco cerebral y en el hipotálamo. Se ha comprobado en roedores, que los efectos anoréxicos del PP se suprimen por vagotomía, lo que sugiere que también puede actuar a través del nervio vago. El

receptor Y4 se expresa en el núcleo arcuato (ARC), núcleo paraventricular (DVC), complejo dorsal del vago (DVC) en el núcleo motor dorsal del vago (DVN) y núcleo del tracto solitario (NTS), entre otras localizaciones cerebrales.

A pesar de sus efectos anoréxicos demostrados y su posible utilidad frente a la obesidad, aún no se conocen con claridad los núcleos hipotalámicos y las vías descendentes exactas a través de las cuales funciona el agonismo PP /Y4 para regular la ingesta de alimentos y el peso corporal. Un estudio reciente en ratones ha demostrado la supresión periférica, mediada PP, de las vías orexigénicas, en el área lateral del hipotálamo, o centro de alimentación y la regulación positiva de las vías de anorexigénicas en el hipotálamo ventromedial o centro de saciedad. Se comprobó que estos efectos tenían lugar a través del receptor Y4, ya que no fueron reproducibles en ratones (knockout) carentes del receptor Y4. Aunque los efectos anoréxicos del PP, regulados en el hipotálamo aún no se han caracterizado completamente, un producto con la capacidad de aumentar la producción endógena del péptido pancreático y a la vez capaz de evitar su degradación en la circulación, o de incrementar la señalización, mediada por Y4, constituiría una herramienta con futuro prometedor en la lucha contra la obesidad.

### **Péptido PYY**

El péptido (PYY) es miembro de la familia de las proteínas PP-plegadas. Su denominación se debe a los residuos de tirosina que ocupan los extremos C- y N-terminal de su cadena polipeptídica. El péptido nativo, tal como se sintetiza y se libera por las células L del tracto gastrointestinal (GI) tiene 36 residuos aminoácidos. Sin embargo, la mayor parte de PYY en la circulación tiene 34 aminoácidos (PYY3-36) y se corresponde con una forma truncada en su extremo N-terminal. Los niveles circulantes de PYY3-36 se ven afectados por la composición y contenido calórico de la comida, y se elevan dentro de la primera hora siguiente a la ingesta de alimento. Al igual que el PP, cuando se administra periféricamente, PYY3-36 ejerce sus efectos inhibitorios sobre la ingesta de alimentos a través de receptores acoplados a proteínas G pero con preferencia para el receptor Y2. Esta preferencia se ha constatado al comprobar la inhibición de la ingesta de alimento en respuesta a la administración de un agonista selectivo de Y2, así como la atenuación de este efecto inhibitorio como respuesta a los

antagonistas de Y2. Puesto que los niveles de PYY3-36 son, a menudo, inferiores en los estados de obesidad, se ha sugerido que esta característica debe tener un papel causal en el desarrollo de obesidad. Desde el punto de vista de la utilidad terapéutica, el péptido PYY3-36 ha mostrado efectos anoréxicos en individuos de peso normal, así como en los obesos. En ensayos en los que participaban individuos delgados y obesos, se ha observado que la administración intravenosa de PYY3-36 motivaba disminución del apetito y una restricción de casi del 30 % en la ingesta calórica tanto en el grupo de individuos obesos como en el de delgados. El hecho de que en estado de obesidad se mantengan las capacidades anorexigénicas del PYY3-6 exógeno indica que los individuos obesos no desarrollan resistencia, lo que ha impulsado estudios de pérdida de peso a largo plazo implicando la administración crónica del péptido. Aumentos significativos de los niveles de PYY3-36 circulantes se han observado tras la cirugía gastrointestinal contribuyendo, posiblemente, a la inicial y sostenida pérdida de peso largo plazo atribuida al procedimiento quirúrgico. Con la aplicación (tres veces al día) de un spray nasal de PYY3-36 se han conseguido moderadas reducciones del peso corporal en humanos. Prácticamente, en todos los ensayos clínicos se han producido efectos colaterales indeseables entre los cuales figuran náuseas y vómitos que han impuesto limitaciones a la utilidad del PYY3-36 o de los agonistas del receptor Y2. como agentes antiobesidad. El desarrollo de análogos más potentes, rutas de administración diferentes o manejo de nuevas combinaciones con otras hormonas puede abrir el futuro potencial de PYY3-36 como una terapia de antiobesidad.

## **Función del tejido adiposo y disfunción del adipocito**

El tejido adiposo blanco (TAB), además de la función fundamental de mantener y acumular las reservas grasas del organismo, es también un importante órgano endocrino que vierte hormonas y otros factores a la circulación e influye en la actividad metabólica de otros tejidos. Se considera al TAB el segundo tejido en importancia para el mantenimiento de la homeostasis metabólica. El desequilibrio crónico de calorías aportadas vs gastadas, conduce a un aumento excesivo del TAB que se manifiesta por el aumento del tamaño y del número de los adipocitos para atender a la creciente tasa de las reservas energéticas en forma de TG. Tanto la

hiperhipertrofia de los adipocitos (originada por el incremento de los lípidos intracelulares) como hiperplasia adiposa, se asocian con anomalías de la función de estas células y motivan la producción y secreción incontrolada de adipoquinas, ácidos grasos libres e intermediarios inflamatorios por los adipocitos. El aumento en la circulación de estas moléculas, como consecuencia de alteraciones del TAB, motiva, a su vez, anomalías que afectan a la función de tejidos distantes.

El aumento de ácidos grasos y de adipoquinas en el músculo esquelético provoca acumulación de lípidos y resistencia periférica a la insulina; en músculo cardíaco el incremento de ácidos grasos da origen al depósito de lípidos y tendencia a las enfermedades cardiovasculares; en el endotelio capilar la incontrolada liberación de intermediarios inflamatorios produce disfunción endotelial. La exposición de las células  $\beta$  pancreáticas al exceso de nutrientes motiva hipersecreción de insulina; la exposición de los hepatocitos al exceso de grasas e hidratos de carbono provoca esteatohepatitis y resistencia a la insulina. Todas estas anomalías son manifestaciones clínicas y secuelas de la obesidad.

En las dos últimas décadas se han realizado investigaciones encaminadas a la cuantificación y caracterización metabólica del tejido adiposo visceral (que recubre el peritoneo y une las vísceras entre sí), en contraposición al subcutáneo y se ha puesto de manifiesto que la cantidad de tejido adiposo visceral se correlaciona directamente con un perfil de riesgo metabólico gravemente alterado, que precede al desarrollo de la diabetes tipo II (DM2) y a la enfermedad cardiovascular. De manera que son los pacientes con obesidad visceral (central) los que forman el subgrupo de individuos con las alteraciones más graves del metabolismo.

Teniendo en cuenta que un factor decisivo para el acumulo de grasa corporal es la pérdida del equilibrio entre la síntesis de lípidos (ácidos grasos y TAG) y su degradación (lipólisis y oxidación de ácidos grasos), así como la importancia clave de la regulación hormonal de estos procesos y la función endocrina del TAB, se revisan, a continuación, los efectos de la señalización por insulina sobre la síntesis de ácidos grasos y de triacilgliceroles en los adipocitos, así como los diferentes mecanismos dependientes de la hormona que limitan la



lipólisis en esas células, y finalmente la función de la leptina en relación con la obesidad.

## **Función de la insulina en la regulación de la síntesis de los lípidos de depósito y su degradación**

### **Mecanismos de señalización por insulina que regulan positivamente la lipogénesis en los adipocitos**

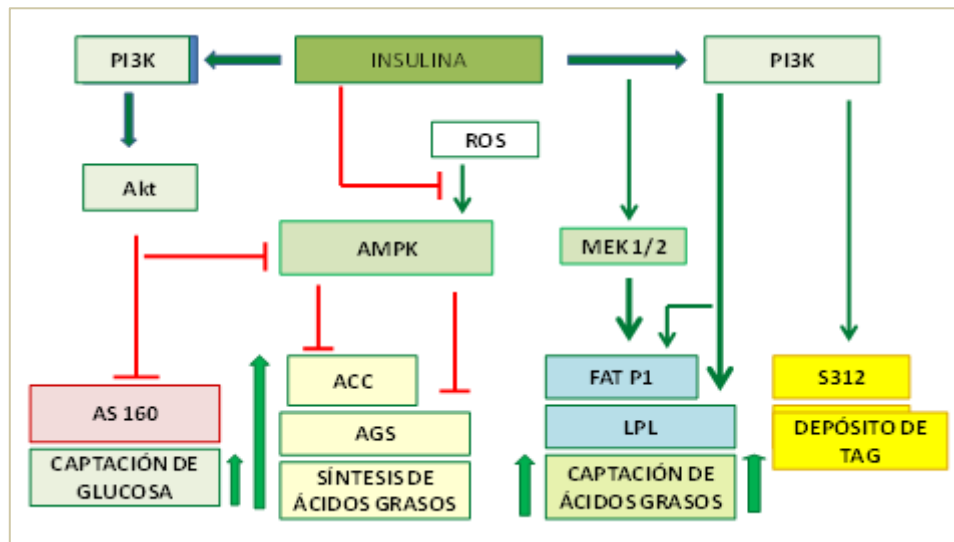
La insulina es una hormona con función primordial en la regulación de la biosíntesis de los lípidos de depósito y en la movilización los TAG almacenados en los adipocitos: activa la síntesis de TAG, en adipocitos, mediante una serie de efectos rápidos (regulación a corto plazo) y otros que necesitan períodos de tiempo más prolongados: (regulación a largo plazo)

Efectos agudos de la insulina sobre la lipogénesis en adipocitos. La señalización por insulina activa la lipogénesis en adipocitos a través de una serie de mecanismos entre los que figuran:

1. El incremento de la captación de glucosa por el tejido adiposo, mediante el reclutamiento de transportadores de la hexosa a la membrana plasmática. (Figura5) Efecto que implica a la vía de señalización, por insulina, de la fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K/Akt). Uno de los sustratos de Akt es la proteína activadora de la GTPasa de Rab: Rab GTPase-Activating protein) AS160/TCP1D4, proteína que regula la translocación de GLUT4 y promueve su translocación a la membrana plasmática del adipocito, incrementando varias veces la velocidad de entrada de glucosa al interior de estas células.

La activación de las dos vías que proporcionan ácidos grasos (AGS) para la formación de TAG en el adipocito son la biosíntesis de novo y captación de AG a partir de los TAG incluidos en las lipoproteínas circulantes, ricas en TAG [quilomicrones, (Qm) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)]. [quilomicrones, (Qm) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)]. Esta última vía es la más importante en adipocitos.

Estimulación por la insulina de la biosíntesis de novo. La insulina (Figura 5) activa a las enzimas que intervienen en la lipogénesis y con ello incrementa, el reservorio de AG en los adipocitos. La vía lipogénica es activa en los adipocitos aunque en menor proporción que en el hígado.



**Figura 5.** La señalización por insulina estimula la captación rápida de glucosa y su transporte, la biosíntesis “de novo” de los ácidos grasos así como la captación de mismos (con intervención de la LPL) y su esterificación para formar TAG.

En adipocitos aislados, se ha demostrado la inactivación, por fosforilación, de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) enzima limitante de velocidad en la síntesis de AG. En la reacción catalizada por ACC se consume acetil CoA y se produce malonil CoA, que es sustrato necesario para biosíntesis citosólica de ácidos grasos (palmitato) .La fosforilación de ACC, se lleva cabo por la AMPK. Esta enzima (quinasa dependiente de AMP) se inactiva por fosforilación, modificación covalente, que puede ser llevada a cabo por la Akt. Así, la señalización por insulina a través de la PI-3K/Akt (Figura 5) conduce a fosforilación) de AMPK. Esta quinasa, inactiva, está incapacitada para fosforilar e inactivar a la ACC que permaneciendo en su estado no fosforilado y activo, proporciona el sustrato lipogénico, malonil CoA. En definitiva, la insulina favorece la biosíntesis citosólica de ácidos grasos. Por otro lado, la señalización por insulina bloquea la activación de AMPK por las especies reactivas de oxígeno (ROS) (Figura 5) y mediante esa vía conduce, también, a la incapacitación de la quinasa para fosforilar e inactivar a la ácido

graso sintetasa (FAS) que es un sustrato de la AMPK. En estas circunstancias FAS permanece catalíticamente activa, y por tanto la vía metabólica de síntesis de los ácidos grasos.

Activación por la insulina de la captación de ácidos grasos de las lipoproteínas. La segunda vía que proporciona AG para la síntesis de TAG en adipocitos es la principal e implica a la lipoproteína lipasa (LPL) cuyos sustratos son los quilomicrones (Qm) y las VLDL circulantes. La insulina estimula esta vía porque induce incremento de los niveles del mRNA de la lipoproteína lipasa (LPL) y de su actividad catalítica. (Figura 5). LPL hidroliza los TAG de las lipoproteínas séricas (Qm. y VLDL), liberando los ácidos grasos que pone a disposición de las células de los diferentes tejidos para su utilización diferencial de acuerdo con sus necesidades. En adipocitos el principal destino de los ácidos grasos no esterificados (AGNE) es su esterificación para formar TAG. La LPL derivada de los adipocitos es necesaria para la eficiente captación de los AGNE y su almacenamiento.

La infusión de insulina, en humanos, motiva incremento de la actividad LPL en adipocitos en pocas horas. Esta enzima responde a regulación compleja en la que intervienen mecanismos post-transcripcionales y post-traduccionales. En adipocitos aislados de rata, la inhibición de la PI3K bloquea completamente la estimulación, por insulina, de la actividad LPL, mientras que la inhibición de mTOR, conduce a la inhibición parcial de la estimulación, por la insulina, de la LPL. Los AGNE, liberados, de los TAG transportados en Qms y VLDL gracias a la LPL (en la superficie de las células del endotelio capilar), entran en los adipocitos por difusión pasiva, ó mediante la intervención del transportador de AG (FAT/CD36) y de la proteína-1 transportadora de AG (FATP1), que cataliza su conversión en derivados acil-CoA (acil coenzima A). La insulina estimula la translocación de FATP1 desde las vesículas intracelulares a la membrana plasmática favoreciendo, así, la captación de los ácidos grasos por las células.

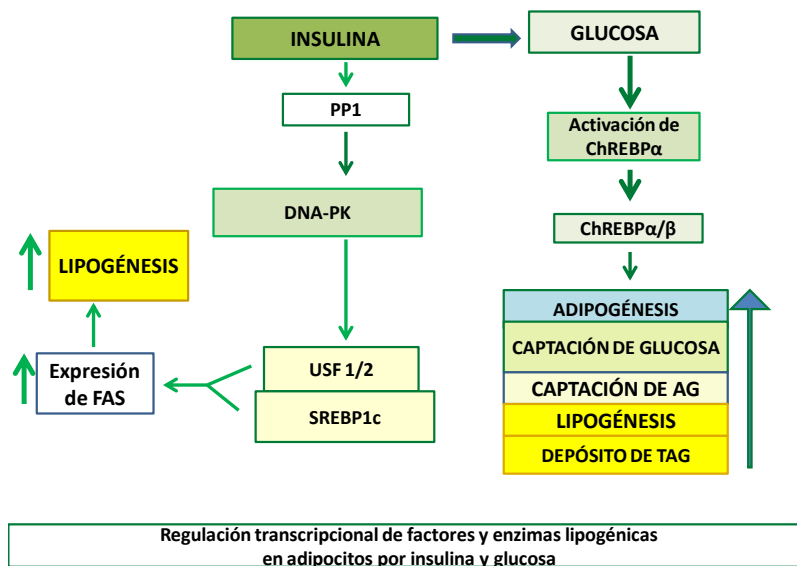
La insulina activa también, a través de la vía PI3K y de la vía de las MAPK (quinasas activadas por mitógenos) MEK1/2, la translocación de FATP1 (proteína-1 transportadora de AG), desde las vesículas intracelulares a la superficie de la

membrana plasmática y con ello la captación de los ácidos grasos por los adipocitos (Figura 5).

Finalmente, la insulina puede alterar la síntesis de TAG ó su retención en los adipocitos a través de la regulación de los niveles y redistribución de las proteínas de las gotas lipídicas S3-12 o FSP27 (Fat- specific protein of 27 kDa.) (Figura 5).

Mecanismos de regulación (a largo plazo) de la insulina sobre la lipogénesis en adipocitos . Estos mecanismos son principalmente los que motivan aumento de la expresión de genes que codifican enzimas lipogénicas. Seguramente, muchos de ellos son los mismos que funcionan en los hepatocitos, aunque en tejido adiposo son menos conocidos. En cualquier caso estos efectos reguladores se llevan a cabo a través de proteínas que funcionan como factores de transcripción. La denominada proteína de unión al elemento regulador de esteroides, SREBP, se identificó, inicialmente, como un factor de transcripción que se une a los elementos reguladores del esterol en el promotor de los genes necesarios para la regulación del colesterol y para la diferenciación de adipocitos. Para su entrada en el núcleo, esta proteína ha de sufrir una proteólisis parcial, en cuyo proceso pierde su región citoplasmática N-terminal. La insulina activa el necesario proceso proteolítico.

Además de la familia de las SRERBP, que tienen función clave en la expresión enzimas lipogénicas hepáticas se han caracterizado otros factores de transcripción con importante participación en la regulación, a largo plazo, de la lipogénesis en los adipocitos como son: los denominados USF (Upstream stimulatory factors), la ChREBP, (proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos) , y el PPAR $\gamma$  (receptor activado por proliferadores de peroxisomas tipo ganma).



**Figura 6.** Mecanismos estudiados en adipocitos. La proteína fosfatasa-1 (PP1), activada por la insulina, activa, por desfosforilación, a la proteína quinasa, dependiente de DNA (DNA-PK). A su vez, DNA-PK cataliza la fosforilación y con ello la activación de los factores estimuladores corriente arriba, USF 1/2. Estos factores de transcripción interactúan con SREBP1c y motivan el incremento de la expresión de FAS y aumento de la velocidad de la lipogénesis “de novo”. La glucosa, cuya captación, por los adipocitos aumenta, tras señalización de insulina, activa el factor de transcripción ChREBP $\alpha$  (proteína de unión al elemento regulador de carbohidratos alfa), el cual estimula la producción de su isoforma ChREBP $\beta$ . Los genes diana de SREBP1c, ChREBP $\alpha$  y ChREBP $\beta$ , están implicados en la adipoagénesis, captación de glucosa por los adipocitos, glucólisis, lipogénesis y almacenamiento de TAG.

Las SREBP constituyen una familia de factores de transcripción que regulan la expresión de genes conectados con el metabolismo del colesterol y de los ácidos grasos e incluye miembros de tres tipos: SREBP-2, SREBP-1a y SREBP-1c este último se considera el más relevante fisiológicamente. Es abundante en tejidos lipogénicos, su translocación al núcleo es inducida por insulina y a su vez, estimula la transcripción del transportador de glucosa GLUT4 y varios genes lipogénicos entre ellos los que codifican para la acil CoA sintasa (FAS), lipoproteína lipasa, y otras enzimas del metabolismo lipídico. SREBP-2 estimula, en hígado, la expresión de genes implicados en metabolismo del colesterol (Receptor de LDL, HMGCoA reductasa etc.) mientras que SREBP-1c activa la expresión de genes implicados en

la lipogénesis hepática. Aunque en el tejido adiposo, al parecer, puede tener un papel diferente (Figura 6).

En adipocitos se ha demostrado la regulación, por insulina, de varios factores de transcripción lipogénicos (Figura 6). A este grupo de proteínas, pertenecen: a) los denominados USF (Upstream stimulatory factors), tanto: USF1 como USF2 desempeñan importante papel en la regulación del promotor de la ácido graso sintasa; b) la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP), que regula positivamente la lipogénesis y se activa con la entrada de glucosa, proceso que, en los adipocitos, estimula la insulina; c) PPAR $\gamma$  (receptor gama, activado por proliferadores de peroxisomas), es un factor de transcripción importante en tejido adiposo, proteína que a pesar de su nombre, no responde a la activación por proliferadores de peroxisomas, sino a la ejercida por ácidos grasos y sus derivados eicosanoides. PPAR $\gamma$  forma parte del programa de diferenciación de adipocitos que induce la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos maduros.

Entre los genes regulados por PPAR $\gamma$  en tejido adiposo, se incluyen los que codifican la proteína de unión a ácidos grasos, la lipoproteína lipasa, la proteína de transporte de ácidos grasos (FATP), y la acil CoA. sintetasa. Así, en relación con los mecanismos de regulación hormonal de la lipogénesis a largo plazo, los factores de transcripción, SREBP-1 y en menor grado USF1 y USF2, se muestran como mediadores importantes en la expresión de genes lipogénicos en hígado y tejido adiposo, mientras que, en el tejido adiposo es PPAR $\gamma$  el factor que desempeña una función crítica en la regulación de la adipogénesis y de la lipogénesis.

### **Mecanismos de señalización por insulina que regulan negativamente la lipólisis en los adipocitos**

La insulina favorece el almacenamiento de lípidos en los adipocitos mediante la activación de la síntesis de TAG (como se ha indicado anteriormente) y a través de la inhibición de su degradación.

En situaciones de ayuno o durante el ejercicio, se hidrolizan los TAG, almacenados en el TAB, con la intervención de lipasas y sus reguladores localizados en las gotas lipídicas de los adipocitos. La regulación hormonal de estas

enzimas, es esencial para adecuar la energía que se libera a las necesidades puntuales del organismo. (Figura 7) Son tres las lipasas que controlan la lipólisis:

1) triglicérido lipasa de tejido adiposo (ATGL), que interviene en primer lugar y cataliza la transformación de TAG en diacilglicerol (DAG) mediante la liberación del AG de la posición 1 o 3 del glicerol;

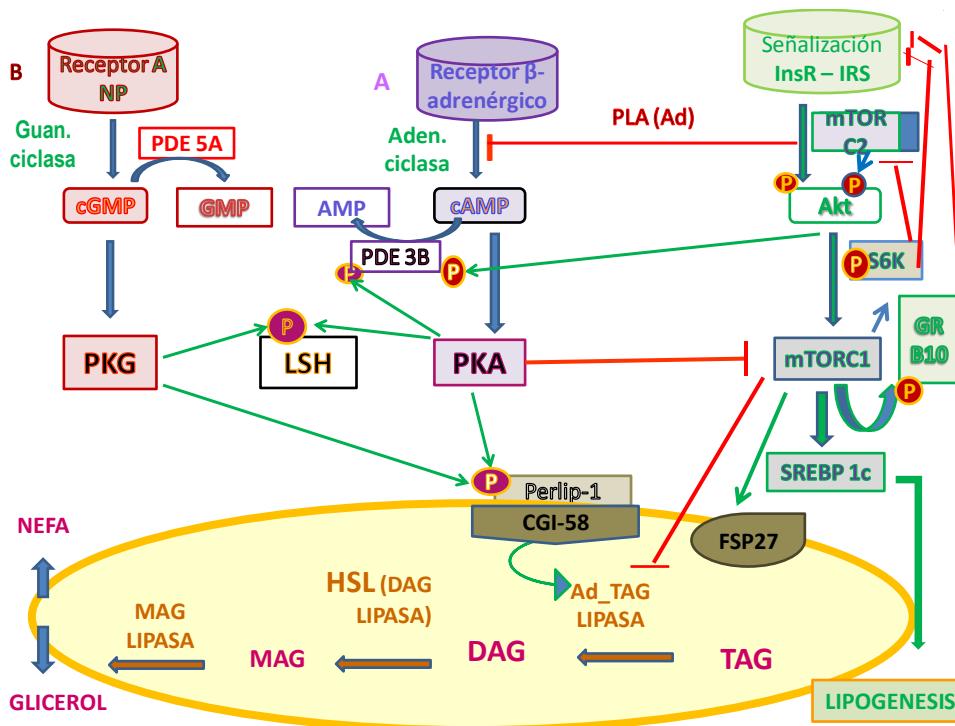
2) Lipasa sensible a hormona (HSL) que tiene mayor afinidad por DAG que por TAG, cataliza la hidrólisis del enlace éster en la posición 2 del glicerol liberando el correspondiente AGNE, y monoacil glicerol (MAG), y

3) MAG-lipasa que cataliza la última etapa del proceso con la liberación del último ácido graso y glicerol, a partir de su sustrato, MAG.

La lipólisis se inicia en respuesta a la activación de dos vías diferentes de señalización: la que se lleva a cabo a través de los receptores  $\beta$  adrenérgicos activados por catecolaminas y la que depende de la activación del receptor A, del péptido natriurético (PN) (Figura7).

La primera es la más estudiada y se activa cuando las catecolaminas se unen a su receptor,  $\beta$  adrenérgico, en la superficie celular (Figura 7A). Tras esta unión, incrementan los niveles del 2º mensajero, AMPc, que se une a su diana, en el interior celular, la proteína quinasa A (PKA), enzima que cataliza la fosforilación de la perilipina-1, proteína que se encuentra en las gotas lipídicas (de TAG) en el interior de los adipocitos y cuya transformación a perilipina-P, motiva la liberación del factor, CGI-58 (gen comparativo de identificación -58), factor que se une y activa a la ATGL lipasa que inicia la lipólisis en adipocitos. PKA tiene también como sustrato la HSL (lipasa sensible a hormona), a la que directamente fosforila a nivel de varios residuos de aminoácidos induciendo su translocación a la superficie de las gotas lipídicas a través de su interacción con el NH<sub>2</sub> terminal de la perilipina-P.

La activación coordinada de ATGL y de HSL constituye un fuerte estímulo lipolítico.



**Figura 7.** Regulación de la lipólisis. A y B vías de señalización que activan el proceso y regulan las enzimas lipolíticas. Regulación negativa de la vía lipolítica por la insulina mediante mecanismos que actúan en diferentes puntos de la vía del receptor adrenérgico.

La vía de señalización a través del receptor A del péptido natriurético (PN) (Figura 7B) que también desencadena la lipólisis en adipocitos, se activa por exposición al frío, incrementa la actividad termogénica del tejido adiposo y está regulada negativamente en la obesidad. La unión del PN a su receptor, A, motiva incremento del nivel de GMPc (guanosina monofosfato cíclico) y activación de la proteína quinasa G (PKG) que, al igual que PKA, fosforila a perilipina -1 y a la HSL, independientemente de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

La señalización por insulina regula negativamente la vía lipolítica dependiente del receptor adrenérgico.

La potente inhibición de la lipólisis por la insulina no sólo favorece el almacenamiento de lípidos sino que disminuye sensiblemente los niveles de ácidos grasos no esterificados (AGNE) circulantes.

La señalización por insulina se inicia a través de su receptor de membrana, con actividad tirosina quinasa, que se activa cuando la hormona se une al mismo.



El receptor activado, fosforila a las proteínas IRS (sustrato del receptor de insulina), conduciendo a la activación de PI3K (fosfatidil inositol 3 quinasa), generación de PI3P (fosfatidil inositol 3,4,5, trifosfato) y activación de Akt. Esta señalización inhibe fuertemente la lipólisis en la que interviene la PKA pero no la que implica a la PKG.

La insulina regula negativamente la lipólisis dependiente del receptor  $\beta$ -adrenérgico mediante diferentes mecanismos (Figura 7):

a) Por inhibición de la adenilato ciclasa y con ello reducción de los niveles de AMPc, efecto que ejerce mediante la fosforilación de la fosfolipasa A2, específica de tejido adiposo, generación de ácido araquidónico e incremento de los niveles de prostaglandina E2, hormona, que por efecto autocrino/paracrino, inhibe la adenilato ciclasa y reduce el nivel de AMPc. El mecanismo exacto de estos efectos no está dilucidado.

b) Mediante la activación de Akt que conduce a la fosforilación y activación de la fosfodiesterasa, reduciendo los niveles de AMPc, el cual es necesario para la activación de la PKA.

c) A través de la reducción de los niveles de mRNA de la ATGL efecto que implica la inhibición por mTORC1 (complejo1 diana de la rapamicina en mamíferos), cuyo complejo es una de las dianas de Akt. (mTOR C1, a su vez, es inhibido por la PKA).

d) Aumentando los niveles de la proteína FSP27, mediante la activación de su transcripción con lo que la velocidad de la lipólisis disminuye.

La inhibición, por la insulina, a varios niveles de la lipólisis proporciona una potente restricción de la liberación de AGNE, de los adipocitos. La señalización a través del receptor A del péptido natriurético (NP) genera GMPc, cuyo incremento de sus niveles motiva la activación de PKG. La señalización a través del receptor  $\beta$ -adrenérgico conduce a la elevación de los niveles de AMPc y a la activación de la PKA. Los efectos lipolíticos dependientes de PKA y PKG, convergen a través de la fosforilación de la perilipina 1(Plin 1), liberando el factor CGI-58 que se une y

activa a la TG lipasa de adipocitos (ATGL) activando de esta forma la hidrólisis de TAG a DAG.

Ambas PKA y PKG fosforilan, también a la lipasa sensible a hormona (HSL), induciendo su translocación a las gotas lipídicas, donde interacciona con la perilipina fosforilada y cataliza la conversión de DAG en MAG. La proteína FSP27 de las gotas lipídicas también se regula positivamente por la señalización de insulina. mTORC1 actúa como un nódulo crítico, en el control del metabolismo de lipídico del adipocito, a través de la reducción de los niveles del mRNA de ATGL y activando la velocidad de la lipogénesis vía SREBP1-c. Alternativamente, mTORC1, estimula una retroregulación (feedback loop) a través de la activación de S6K y de la proteína 10 de unión al receptor del factor de crecimiento (GRB10). PKA puede también regular los lípidos del adipocito modulando su propia actividad mediante fosforilación y activación de PDE-3B, mientras que PKA se ha demostrado, también, que inhibe a mTORC1.

### **Función de la leptina en la regulación del equilibrio energético y en la obesidad.**

Como órgano endocrino, el tejido adiposo, sintetiza y secreta una serie de proteínas metabólicamente activas: adipoquinas, que desempeñan muy importante función en la regulación de procesos metabólicos, tanto locales como sistémicos, cumpliendo una auténtica función endocrina (autocrina y paracrina). Entre las numerosas tiene especial importancia la leptina por las importantes funciones de esta hormona en regulación de la homeostasis energética y del metabolismo. Aunque algunas células inmunocompetentes y endoteliales secretan pequeñas proporciones de la hormona, su síntesis y secreción corresponde principalmente al TAB. Es un péptido que circula en la sangre e informa al hipotálamo de las reservas lipídicas del organismo.

El gen de la leptina, *ob*, que en su día se denominó “gen de la obesidad”, se descubrió en 1994 en ratones obesos (*ob/ob*). Poco tiempo después se identificó el gen en humanos donde se localiza en el cromosoma 7, región 31.3 del brazo q. Consta de 650 kb con tres exones separados por dos intrones. Codifica una proteína, proleptina, integrada por 167 residuos de aminoácidos, que incluye una

secuencia señal de 21 aminoácidos, que se pierden en la proteólisis parcial, que da origen a la proteína madura, circulante, con 146 residuos de aminoácidos. En la estructura nativa y activa, propia de la leptina circulante la cadena polipeptídica define 5 segmentos principales con disposición  $\alpha$ - helicoidal. La expresión del gen *ob* está básicamente restringida al tejido adiposo y la producción de leptina está íntimamente relacionada con la adiposidad: aumenta a medida que incrementa el almacenamiento de triglicéridos y crece la masa del tejido adiposo.

Entre los moduladores de la expresión del gen de la leptina en tejido adiposo, figuran los factores de transcripción PPAR $\gamma$  (receptor activado por proliferadores de peroxisomas tipo gamma) que regulan negativamente su expresión y C/EBP $\alpha$  que, por el contrario, estimula la expresión del mismo y la síntesis de leptina. Tanto la síntesis de la leptina como su secreción, aumentan en respuesta a la ingesta de alimentos, y disminuyen durante el ayuno y en la diabetes. En cuanto a la modulación hormonal, la insulina, los glucocorticoides y los estrógenos regulan positivamente la síntesis de leptina; mientras que las catecolaminas (a través de sus receptores  $\beta$  adrenérgicos), los andrógenos y los ácidos grasos de cadena larga, inhiben la síntesis de la proteína.

La administración de dietas de alto contenido lipídico a modelos animales provoca hiperleptinemia y obstrucción funcional de la hormona, condición conocida como “bloqueo leptinérgico”, que desemboca en un estado de resistencia a la leptina, con mayor consumo de alimento y obesidad. En humanos, la obesidad presenta un cuadro similar: se produce el estado patológico conocido como resistencia a la leptina, en el que se pierde la sensibilidad a la misma, no hay respuesta a determinadas funciones de la hormona, se agrava el proceso de la obesidad y aumenta el riesgo de otras enfermedades metabólicas.

Receptor de leptina. El aislamiento inicial de la proteína receptora se realizó a partir del plexo coroideo de ratón. Actualmente hay descritas, al menos, seis isoformas del receptor de leptina, Ob-R: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re y Ob-Rf). El número de aminoácidos que integran estas proteínas oscila entre 805 (Ob-Re) y 1162 (Ob-Rb). Todas tienen una secuencia en su región aminoterminal que define un dominio extracelular idéntico en el que se alberga el sitio de unión a la leptina. El receptor Ob-Re es el único que carece del segmento transmembrana y

de una región carboxilo-terminal, con secuencia característica, (Box 1), que se proyecta al interior celular y que son características estructurales comunes de las restantes isoformas de receptor Ob. Por otra parte, el receptor Ob-Rb, es el único que en la región C-terminal contiene, además, del dominio Box, 1 una secuencia aminoacídica, adicional, Box 2, que es esencial para la interacción del receptor con las quinasas y hace posible la activación de la Janus quinasa (JAK)

Receptores Ob-Rb, se han encontrado, además de en el plexo coroideo, en regiones hipotalámicas implicadas en la regulación del balance energético: núcleos arcuato, paraventricular y ventromedial. La leptina se transporta a través del líquido cefalorraquídeo, atraviesa la barrera hematoencefálica y se dirige a las diferentes regiones del sistema nervioso central, donde existen receptores específicos. Tras la unión a su receptor, la leptina inhibe al neuropéptido Y (NPY) y a la proteína liberadora agouti (AGRP), con lo cual se activa la proopiomelanocortina (POMC) y CART (transcrito regulador de anfetaminas); estos cuatro factores tienen efecto sobre MCH (hormona concentradora de melanina) y las orexinas, a nivel del hipotálamo lateral y sobre las hormonas liberadoras de corticotropina (CRH) y de tirotropina (TRH), a nivel de núcleo paraventricular. Esta regulación iniciada por la leptina causa disminución de la insulina, de la glucosa, de los lípidos, así como incremento de las hormonas tiroideas y reproductivas, estimulando la termogénesis y la saciedad.

***Mecanismo de señalización de la leptina.*** La señalización intracelular se inicia con la unión de leptina al receptor Ob-Rb que se asocia con el sistema JAK-STAT (janus quinasa –transductor de la señal y activador de la transcripción) (Figura 8) Las JAK son una familia de tirosina quinasas intracelulares que se activan, principalmente, por receptores de tipo citoquina. Ob-Rb activa preferencialmente a JAK2 e induce la autofosforilación del complejo Leptina-ObRb-JAK2. Se inicia, así, una cascada de fosforilaciones en la que intervienen diversos sistemas enzimáticos; entre ellos, JAK2, que como todas las tirosina quinasas, fosforila a las proteínas con dominios SH2. Estas proteínas pertenecen a tres familias diferentes: a) quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), b) proteínas STAT3, que una vez fosforiladas se translocan al núcleo, donde funcionan como reguladoras transcripcionales y c) grupo de proteínas asociado al sistema

Lep-Rb-JAK2 que incluye las IRS (sustrato receptor de insulina) pertenecientes, a su vez, al grupo de proteínas acoplantes. Una vez que la leptina se une a su receptor se produce un cambio conformacional debido a la activación de las JAK; la activación se induce por transfosforilación y subsecuente fosforilación del receptor de leptina, tras la cual se asocia con las proteínas STAT. La fosforilación de STAT motiva su disociación del receptor y translocación al núcleo para regular la expresión de genes diana.

**Funciones de la leptina** El amplio espectro de tejidos que expresan el gen receptor de leptina sugiere la amplitud de funciones fisiológicas que puede desempeñar la hormona en mamíferos. El mRNA del receptor Ob-Rb se ha detectado en el hipotálamo, corteza cerebral y cerebelar, glándula pineal así como en los depósitos adiposos, subcutáneo, pericárdico, perirenal y mesentérico, intestino, hígado, riñón, pulmón bazo, corteza adrenal y otros.

Una de las funciones más estudiadas de la leptina es la regulación hipotalámica del peso corporal. La leptina motiva pérdida de peso a través de la supresión del apetito y de la estimulación de la actividad metabólica. Ratones carentes la hormona (ratón ob/ob) ó sin su receptor (ratón db/db) desarrollan hiperfagia y obesidad extrema que revierte con la administración de la hormona. Sin embargo el entusiasmo inicial en relación con su potencial terapéutico declinó rápidamente, al observarse que la mayoría de los pacientes obesos presentan niveles muy elevados de leptina. El estudio de los niveles séricos de la hormona, en relación con la adiposidad, demuestra que la obesidad no es causada por la deficiencia de leptina, sino por la hiperleptinemia y ausencia de sensibilidad a la acción de la hormona. Es frecuente encontrar elevadas concentraciones de leptina en individuos obesos, que no experimentan los efectos anoréxicos de la hormona debido al desarrollo de la resistencia a la leptina. Este mecanismo no está dilucidado, pero entre las posibles causas se citan: las alteraciones en el transporte de la hormona al cerebro, la presencia de anticuerpos antileptina o de antagonistas de la hormona. Hay algunos datos experimentales implican al SOCS3 (supresor de la señalización de citoquinas), ya que la hormona induce la expresión de este factor, el cual regula negativamente la actividad de varios receptores de citoquinas

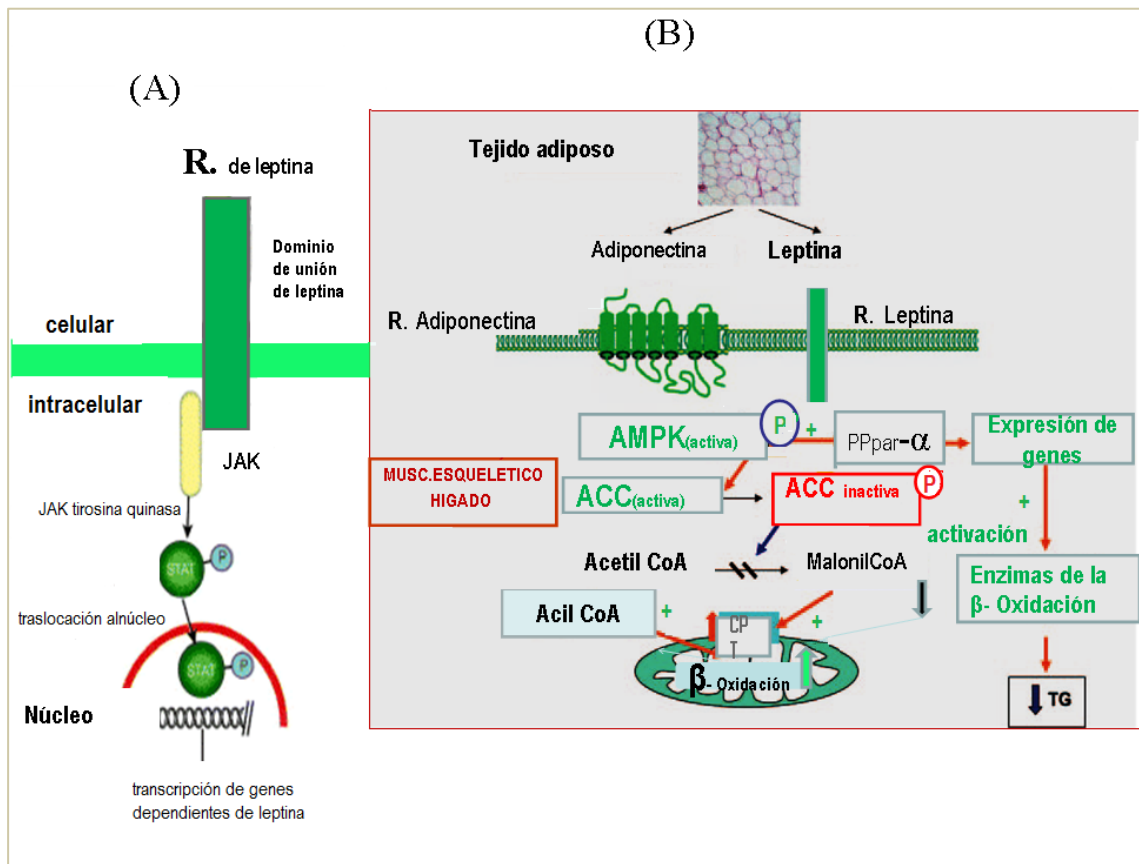
e impide que las células respondan posteriormente a la leptina, anulando su cascada de señalización.

Las hormonas, leptina e insulina, regulan la homeostasis energética a largo plazo. La insulina estimula la producción de leptina mediante su influencia en el metabolismo de la glucosa. La leptina, vía regulación negativa, por retroalimentación motiva disminución de la secreción de insulina e inhibe la expresión de su gen codificante. La hiperleptinemia asociada con la obesidad se considera, actualmente, un factor de riesgo importante para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. También se ha comprobado resistencia a la leptina en las células  $\beta$  pancreáticas, donde conduce a la pérdida de la regulación del eje adipocito-insulina. La hiperinsulinemia resultante estimula la adipogénesis que, a su vez, conduce al posterior incremento en la secreción de insulina. La consecuencia es una disfunción de las células  $\beta$ -pancreáticas y el desarrollo de la diabetes clínica.

Aunque la leptina motiva pérdida de peso a través de la supresión del apetito, (actuando sobre el hipotálamo) y mediante la estimulación de la actividad metabólica, su función primaria parece ser la de impedir el daño metabólico en los tejidos no adiposos, favoreciendo que la grasa corporal se acumule en los adipocitos (únicas células adaptadas a este propósito), a través de un efecto directo sobre los receptores de leptina, a cuya distribución se ha hecho referencia anteriormente. Esto puntualiza la función crítica de la leptina como hormona antiesteatósica. En ausencia de esta actividad normal y fisiológica de la hormona, el exceso de ácidos grasos a consecuencia de la ingesta excesiva de calorías, incrementaría el flujo de los mismos a los tejidos no adiposos, principalmente a las células  $\beta$  de los islotes del páncreas y a las células del tejido cardíaco y muscular esquelético y su depósito en las mismas causando, lipotoxicidad, lipoapoptosis y disfunción del órgano.

La leptina se considera actualmente como la principal hormona liporeguladora que mantiene la homeostasis lipídica intracelular de la misma forma que la insulina es necesaria para la homeostasis de la glucosa. A semejanza de la insulina que regula la tolerancia a las dietas ricas en glúcidos dirigiendo la glucosa a sus células diana, la leptina incrementa la tolerancia a las dietas ricas en

lípidos, protegiendo los tejidos no adiposos de la posible lipotoxicidad mediante el aumento de la velocidad de oxidación de los AGNE.



**Figura 8.** Señalización por leptina (A) y efecto de la leptina y de la adiponectina en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos (B.) Leptina and adiponectina (B) inducen la fosforilación y activación de AMPK, enzima que a su vez, inactiva, mediante la fosforilación a la ACC, bloqueando la producción del sustrato lipogénico, malonil- CoA y por tanto la biosíntesis de AG. La inhibición de la formación de malonil-CoA favorece la actividad de CPT-1 y la oxidación mitocondrial de los AG.

Cuando la leptina, se une a sus receptores en la membrana plasmática (R-Ob) (Figura 8), la proteína JAK, se acopla a la región intracelular del receptor y cataliza la fosforilación y activación de STAT-3 que se transloca al núcleo y regula la actividad transcripcional de genes dependientes de leptina (Figura 8A)

La leptina regula negativamente la actividad de los factores de transcripción lipogénicos e induce disminución de la expresión de las enzimas, acetilCoA carboxilasa (ACC) y ácido graso sintasa (AG sintasa). Por otra parte, activa la transcripción de genes como PPAR-γ y aumento de la expresión de las

enzimas que llevan a cabo la oxidación de los ácidos grasos en la matriz de la mitocondria (Figura 8B)

Al mismo tiempo la leptina, mediante la unión a su receptor de membrana, induce la fosforilación y activación de AMPK. Esta enzima que unida al adenosil monofosfato y fosforilada es activa, tiene como sustrato a la acetil CoA carboxilasa (ACC), a la que inactiva por fosforilación (Figura 8B). ACC cataliza la transformación de acetil CoA en malonilCoA, sustrato indispensable para la lipogénesis, lo que convierte a esta reacción en la etapa limitante de velocidad en la biosíntesis de los ácidos grasos. La inhibición de ACC al restringir la formación de malonil CoA, limita la biosíntesis de AG y la formación de triacil gliceroles. Estos mecanismos constituyen la clave de la acción antiesteatósica de la leptina. Por otra parte, malonil CoA, es un potente inhibidor de la CPT-1 (carnitina palmitoil transferasa I), enzima necesaria para la translocación de los AG a la matriz de la mitocondria donde tiene lugar la  $\beta$ -oxidación de los mismos. Mediante esta serie de reacciones, la leptina, incrementa la velocidad de oxidación de los AG en la mitocondria. En casos de resistencia a la leptina, como ocurre en la obesidad y en el SM, se inhibe su cascada de señalización y su función antiesteatósica.

## Bibliografía

1. Baudrand R, Arteaga E y Moreno M (2010) Adipose tissue as endocrine modulator: Hormonal changes associated with obesity. *Rev. Med. Chile* 138:1294-1301.
2. Burgos-Ramos E y cols. (2011) Chronic central leptin infusion modifies the response to acute central insulin injection by reducing the interaction of the insulin receptor with IRS2 and increasing its association with SOCS3. *J Neurochem* 117:175-185.
3. Broad, J y cols. (2015) Analysis of the ghrelin receptor-independent vascular actions of ulimorelin. *Eur J Pharmacol.* 14752C: 34-39.
4. Callaghan, B Furness, JB. (2014) Novel and conventional receptors for ghrelin, desacyl-ghrelin, and pharmacologically related compounds. *Pharmacological Rev.* 66 (4): 984-1001.
5. Czech MP, Tencerova M, Pedersen DJ y Aouadi M (2013) Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia* 56:949-964.
6. Docanto, MM y cols. (2014) Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit aromatase expression and activity in human adipose stromal cells: suppression of cAMP as a possible mechanism. *Breast Cancer Res Treat* ;147(1):193-201



7. Ferranti, S. Mozaffarian, D. (2008) The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem.* 54(6):945-55.
8. Friedman, JM y Halaas, JL (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395: 763-770.
9. Hillman, J B (2011) Ghrelin Biology and Its Role in Weight-related Disorders. *Discov. Med* 11(61):521-528.
10. Kennedy GC. (1953) The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 140: 578-596.
11. Morton GJ (2007) Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol* 583:437-443.
12. Palacios Alaiz E y Cascales Angosto M (2013) Obesidad. *An. R. Acad. Doctores.* 17, 103-121.
13. Palacios Alaiz E (2014) Regulación Endocrina de la Obesidad. En Primer Curso Avanzado sobre Obesidad. Instituto España. R. Acad. Nacional Farmacia Ed. Antonio L Doadrio Villarejo.
14. Pedram P Sun G (2015) Hormonal and Dietary Characteristics in Obese Human Subjects with and without Food Addiction. *Nutrients* 7: 3-238.
15. Perianes-Cachero A y cols.(2013) Acute up-regulation of the rat brain somatostatin receptor-effector system by leptin is related to activation of insulin signaling and may counteract central leptin actions. *Neuroscience* 252:289-301.
16. Schwartz, M.V., Woods, S.C. (2000): Central nervous system control of food intake Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: (6788):661-671.
17. Vásquez-Machado M Ullate-Montero G. (2010) Body Weight and Appetite Regulation. *Acta Médica Costarricense* 52 (2): 79-88.
18. Wang, H y cols.(2011) Chronic central leptin infusion modifies the response to acute central insulin injection by reducing the interaction of the insulin receptor with IRS2 and increasing its association with SOCS3. *J Neurochem*, 117:175-185.
19. Zhang, Y y cols.(1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432.