

LEPTINA: UNA DÉCADA DESPUÉS

Hace algunos años, en un artículo titulado “Un gen obeso” (véase el capítulo siguiente) recogíamos el entonces reciente descubrimiento del gen *ob* (obeso), publicado en la reputada revista científica *NATURE* por el genetista molecular Jeffrey M. Friedman y otros colegas del Howard Hughes Medical Institute de la Rockefeller University. Se trataba de la identificación, aislamiento y clonación, en ratones, de un gen cuya mutación ocasionaba una obesidad severa hereditaria de esos animales. El gen codificaba la producción de la hormona leptina, una hormona expresada en tejido adiposo y que controlaba el metabolismo lipídico.

Algunos medios de comunicación se lanzaron a afirmar que la obesidad se podía considerar, desde entonces, prácticamente controlada. Pero la ciencia debe ser siempre muy cauta y sus avances no suelen derivar en aplicaciones inmediatas espectaculares. Ha transcurrido más de una década y se acaban de descubrir otras muy interesantes y complejas propiedades de la leptina. ¿Qué ha sucedido y qué cabe esperar?.

LEPTINA. La leptina es una hormona peptídica de bajo peso molecular (16 kD), que se sintetiza primariamente en tejido adiposo en respuesta al nivel de grasas acumuladas, siendo segregada a la sangre de donde fluye hasta el hipotálamo para, mediante su unión a receptores específicos, producir sensación de saciedad y detener la ingesta.

La hormona humana es bastante homóloga a la de otras especies como ratas y ratones. Por eso, cuando se comprobó que determinadas cepas de ratones obesos carecían de leptina, y que si se les inyectaba la hormona procedente de animales normales perdían peso rápidamente, pareció que se podía haber alcanzado una solución para la obesidad humana. No fue así. Todos los humanos producimos la hormona pero el problema es que mientras en personas delgadas la leptina funciona -cuanto más se come, más leptina se produce y mayor es su efecto en producir saciedad- en bastantes obesos una ingesta mayor también hace que se fabrique y se segregue más leptina, pero ello no conduce a detener la ingesta, como en los delgados, es decir, que existe un fenómeno de resistencia a la leptina. Por ello la administración de leptina a personas obesas puede no tener un efecto reductor de la ingesta.

¿Por qué ocurre esto? Para ejercer su acción, la leptina debe llegar hasta el fluido cerebroespinal y existe un sistema de transporte activo que facilita dicho paso que parece no funcionar en obesos. Los delgados presentan una concentración de leptina en cerebro directamente proporcional a la existente en sangre, mientras que en el cerebro de obesos, dicha concentración es muy inferior, debido a esa disfunción en su sistema de transporte. El problema no es, pues, que no fabriquen leptina sino que la leptina no llega al hipotálamo y, por tanto, no ejerce su función. Sin embargo, algunos pacientes obesos que han conseguido perder peso, recuperan la sensibilidad frente a la leptina que habían perdido cuando eran obesos.

NOVEDADES. Más de diez años tras su descubrimiento la leptina sigue ofreciendo novedades de interés como lo demuestran recientes trabajos de los equipos

investigadores liderados por Pinto y Bouret sobre acciones neurobiológicas de la leptina en el Sistema Nervioso Central, que sugieren que la leptina es un regulador crucial de la plasticidad sináptica y de la orientación axónica en el hipotálamo, mostrando la existencia de unos estrechos lazos entre la nutrición y el desarrollo neuronal que están mediados por esta hormona, lazos que pueden tener implicaciones importantes en la fisiología del balance energético y en los sistemas de mantenimiento del peso corporal.

En la pequeña región del hipotálamo cerebral está situado el núcleo arcuado, en el que residen al menos dos poblaciones diferentes de neuronas que median dos acciones opuestas respecto a la ingesta alimenticia. La primera población de neuronas produce los neuropéptidos NPY y AgRP. Estos neuropéptidos son orexigénicos (del griego orexis= apetito), es decir, estimuladores del apetito. La segunda población de neuronas del núcleo arcuado es capaz de producir otros tipos de neuropéptidos como el POMC (proopiomelanocortina) y el CART (transcripto regulado por cocaína y anfetamina), que son anorexigénicos, es decir, supresores del apetito.

Las dos poblaciones de neuronas poseen receptores específicos de la leptina a la que reconocen específicamente. La unión de la leptina con los receptores de las neuronas orexigénicas las inhibe por lo que dejan de producir su efecto estimulador del apetito. Simultáneamente el enlace de la leptina con los receptores de las neuronas anorexigénicas provoca su activación, es decir incrementa la acción inhibitoria del apetito. Por otra parte, las neuronas orexigénicas activas estimulan la producción del neurotransmisor inhibitorio GABA (ácido gamma-aminobutírico) así como transmiten señales inhibitorias a las neuronas anorexigénicas. En conclusión, a través de diversos mecanismos complementarios sobre los dos sistemas de neuronas las concentraciones altas de leptina inhiben el apetito.

¿Qué sucede con concentraciones bajas de leptina?. Los mismos investigadores usando variedades de ratones con deficiente producción de leptina han encontrado que ello también afecta a las dos poblaciones neuronales señaladas anteriormente. Las neuronas orexigénicas presentan un aumento en sus entradas excitatorias y las neuronas anorexigénicas una disminución, aparte de ocurrir modificaciones en la actividad sináptica electrofisiológica observables a nivel ultraestructural. Por tanto, también a través de mecanismos diversos complementarios el déficit de leptina (como el que se da en los esos ratones obesos) lo que conduce es a un aumento del apetito.

Por ello tiene interés el hecho de que, al menos en ratones, el suministro de leptina a los ratones obesos fue capaz de revertir todos los efectos reseñados, ultraestructurales, electrofisiológicos y fisiológicos.

Todo lo expuesto posee un gran interés potencial, pero no permite lanzar las campanas al vuelo. En primer lugar se encuentra el estudio de las diferencias de comportamiento entre ratones y humanos. En segundo lugar las dificultades aun no resueltas de la llegada si interesa, de la leptina al cerebro. En tercer lugar la investigación de repercusiones laterales que se pudieran dar. Por ello, lo importante es fomentar la investigación. Las aplicaciones siempre terminan implementándose en el momento adecuado.