

EL APETITO CEREBRAL

En otras páginas nos hemos ocupado de algunas moléculas y hormonas que regulan el metabolismo energético humano y, concretamente, el apetito, la ingesta de alimentos. Esas moléculas y señales, producidas en diversos lugares de nuestro cuerpo, llegan al cerebro y es entonces cuando éste alcanza su máximo rango de integrador, organizador y regulador. Por ello, la comprensión íntima molecular de sus complejos sistemas controladores permitirá corregir en el futuro los desórdenes del apetito, modulándolo mediante terapias celulares o fármacos específicos. Diversas investigaciones nos permiten conocer el inicio de lo que parece ser un complejo sistema en el que el cerebro es el protagonista.

CEREBRO. El metabolismo energético humano es esencialmente aerobio, es decir, obtenemos la energía que necesitamos para las diversas actividades de la oxidación de las biomoléculas. En una dieta equilibrada los hidratos de carbono (los azúcares) nos deben proporcionar alrededor del 55% del total de la energía, los lípidos o grasas un 30 % y las proteínas un 15 %. Desde el punto de vista energético el cerebro es muy *egoísta*. En situación de reposo su consumo de oxígeno puede alcanzar el 20% del total pero su producción de energía utilizable (ATP) es pequeña.

El protagonismo cerebral en la regulación del apetito es evidente si recapitamos en que dos desórdenes alimenticios tan importantes como la anorexia y la bulimia se tratan primordialmente con psicoterapias y otros tipos de actuaciones similares, pensando que es la cultura occidental la que ha originado estas condiciones. Algunas evidencias apoyan estas teorías. Por ejemplo, el hecho de que esas alteraciones sean raras en culturas que no están influenciadas por las modas occidentales, y que, además, la mayoría de estos desórdenes ocurren en grandes metrópolis donde el modo de vida dicta cómo cada persona debe lucir y qué hacer para conseguirlo. Por otra parte, es bien conocido que la personalidad de las pacientes afectadas suele poseer, en ambas patologías, características parecidas.

En este sentido es curioso que un equipo de investigadores suizos trabajando en el Instituto Karolinska en Estocolmo descubriese la existencia de ciertos anticuerpos análogos y específicos tanto en jóvenes anoréxicas como en bulímicas. Estos anticuerpos atacan los centros del apetito que están en el cerebro, impidiendo que los nervios respondan a las hormonas que se encargan de controlar el hambre. Con ello crean un caos en el organismo que, en algunos casos, conduce a dejar de comer y, en otros, a ingerir más comida de la cuenta para luego vomitarla. No es la primera vez que la anorexia es vinculada a desórdenes en donde el sistema de defensa se vuelve en contra del organismo.

SEÑALES. En los seres humanos la homeostasis o equilibrio energético, es muy compleja y no se regula automáticamente. Depende de un intrincado sistema neurohormonal, afectado por numerosas biomoléculas, cuyas innumerables vías desembocan, tarde o temprano, en el cerebro, más precisamente, en el hipotálamo. Vamos a repasar algunas de estas sustancias periféricas que intervienen en la regulación del apetito y cuyas señales se integran en un pequeño núcleo, el arcuado (Arc) situado en la también pequeña región del hipotálamo cerebral.

Las hormonas que suministran información al cerebro sobre el estado metabólico periférico incluyen, entre otras, a péptidos sintetizados en el tracto gastrointestinal, como la ghrelina y el péptido YY; a la insulina, procedente del páncreas; y, desde luego, a la leptina, originada en el tejido adiposo. La OEA (oleoiletanolamida) es otra molécula, un mediador lipídico producido en el duodeno, relacionada con la regulación del apetito por nuestras propias sustancias tipo cannabis. A la zona Arc del hipotálamo pueden llegar directamente todas las sustancias citadas. Otras dos regiones importantes para la regulación son la del tronco cerebral y la de la columna celular intermediolateral, que mantienen complicadas relaciones neuronales con el Arc hipotalámico y con el sistema vagal y parasimpático, contando también con conexiones con el hígado y los músculos.

Las neuronas localizadas en el Arc hipotalámico son de dos tipos contrapuestos principales, de acuerdo con el estudio, realizado sobre ratones que se publicó en la revista *NATURE NEUROSCIENCE* por científicos de la Universidad de Yale, demostrando que en el cerebro existen dos grupos distintos de neuronas que se encargan, respectivamente, de estimular y de suprimir el apetito, regulando el peso corporal. Las estimulantes son las neuronas AgRP, denominadas así porque producen el péptido AgRP (una pequeña proteína), sucediendo que si estas neuronas se eliminan se reduce el impulso de comer en los animales, lo que provoca la aparición de una intensa anorexia. Además, estos ratones muestran entonces una marcada reducción en las concentraciones sanguíneas de glucosa, insulina y leptina. Otras muchas investigaciones nos han revelado o nos están revelando las complejas conexiones existentes entre los sistemas neuronales de la zona Arc y múltiples y diversas regiones cerebrales.

RESULTADOS. Fruto del gran esfuerzo investigador que se está realizando para intentar comprender los mecanismos cerebrales de regulación del apetito y de la homeostasis cerebral son los resultados importantes que se van obteniendo. Como ejemplo, reseñaremos tres de ellos.

En la revista *SCIENCE* la científica Maia Kokoeva mostró en ratones que la regulación del peso corporal está relacionada con la producción de nuevas neuronas en el hipotálamo adulto. Asimismo, demostró que la inyección de una molécula señalizadora conocida como CNTF ocasionaba de tal proliferación neuronal se traducía en una pérdida de peso corporal persistente durante semanas y meses.

En la revista *NEUROPHARMACOLOGY* se publicó un trabajo de científicos europeos realizado sobre ratas, mostrando que los cannabinoides naturales juegan un papel importante en la regulación del apetito en la región cerebral del núcleo hipotalámico paraventricular, lo que aclararía la razón por la que los fumadores de cannabis exógeno suelen sentir un incremento de apetito.

Otra investigación sobre ratones transgénicos realizada por del equipo americano del Dr. Horvath, interesado en las acciones de la hormona leptina determinó la extrema plasticidad sináptica que posee el centro hipotalámico del apetito, con continuos cambios en sus conexiones e interacciones neuronales dependientes de las diferentes señales hormonales.

En suma, no parece aventurado especular que los conocimientos científicos que se van acumulando hacen pensar que, basados en los mismos, se acerca el momento

del futuro desarrollo de psicofármacos que combatan eficazmente los trastornos del apetito y del peso.