

## NUESTROS CIRCUITOS CEREBRALES DECIDEN CUÁNTO COMEMOS

El profesor Lehninger, gran bioquímico americano, especialista en bioenergética y autor de los más divulgados libros de textos de Bioquímica en el mundo solía repetir, referido a la Nutrición humana y a sus aspectos energéticos, que no había magias ni brujerías que pudieran sustraer al ser humano de las sempiternas reglas de la Termodinámica, lo que en términos entendibles significa que se gana peso, biomasa, siempre que la ingesta calórica supere al gasto y, si sucede lo contrario, se perderá biomasa.

### EL PÉPTIDO PYY

Globalmente, nuestra homeostasis energética esta controlada por dos clases de señales: las gastrointestinales de plazo corto y las hormonas adipocíticas de plazo largo y esa señales pueden afectar a las ya citadas magnitudes modificables, la ingesta, muy relacionada con el apetito, a su vez regulado y controlado por múltiples factores, entre ellos complejos circuitos cerebrales y sus neurotransmisores, y por el gasto energético y su distribución entre trabajo útil y calor, que también depende de complejos factores que van desde la cuantía del esfuerzo físico realizado hasta otros más íntimos relacionados con el acoplamiento de procesos bioquímicos tales como la respiración mitocondrial y la fosforilación oxidativa.

Ya nos hemos ocupado de la relevancia que tienen en el control del apetito ciertas regiones de nuestro cerebro y también algunos miembros de la familia de los péptidos Y, más concretamente del neuropéptido Y. Dos investigaciones nos dan la oportunidad de revisar la situación y las perspectivas de la aplicación farmacológica de los conocimientos que estamos adquiriendo al respecto.

Entre tales péptidos Y se encuentran tres relacionados con el apetito: el PYY o “péptido tirosina tirosina”, el ya citado NPY o “neuropéptido Y” y el PP o “péptido pancreático”. Poseen los tres una secuencia no muy larga de aminoácidos y grandes homologías entre sí. El PYY, con 33 aminoácidos de longitud, está siendo investigado desde hace años por el grupo de la científica inglesa Dra. R. L. Batterham, siendo una hormona producida por las células endocrinas del intestino pero que se reconoce en el cerebro (y en otros órganos y tejidos, entre ellos el propio intestino) a través de receptores proteínicos específicos. Por ello se dice que PYY simultáneamente actúa de modo endocrino (en la lejanía del lugar de su producción) y de modo paracrino (en la cercanía). La acción biológica de PYY, liberado tras una ingesta calórica, incluye la inhibición de la motilidad intestinal y de las secreciones digestivas pancreáticas e intestinales, reguladas por las vías nerviosas central y periférica. Así, al igual que sucede con la leptina -una hormona adipocítica- el PYY modula el apetito actuando sobre algunos circuitos de nuestro hipotálamo cerebral, tal como ha venido demostrando la Dra. Batterham desde el año 2002. Pero aunque la leptina produce una reducción del apetito tras una ingesta alimenticia, el problema es que la población obesa desarrolla resistencia a la leptina por lo que su uso farmacológico queda en entredicho. Sin embargo, en el caso del PYY los obesos producen menos cantidad del péptido que las personas normales, y responden a la administración externa de PYY con una reducción de su ingesta alimenticia.

### POSIBILIDADES

En búsqueda de posibles aplicaciones farmacológicas del control del apetito, en la Universidad americana de Cincinnati se vienen sintetizando e investigando análogos del péptido PYY. Por ello no es de extrañar que una empresa farmacéutica, la Natestch Pharmaceutical Company, Inc. haya adquirido los derechos a todas las posibles patentes y aplicaciones relacionadas con este péptido o sus análogos en relación con obesidad, supresión del apetito, reducción de la ingesta alimenticia, pérdida de peso, etc.

Diversas investigaciones están aclarando el mecanismo de acción molecular del PYY. Se sabe que núcleo arcuato del hipotálamo monitoriza e integra las señales metabólicas y hormonales relacionadas con el mantenimiento de la homeostasis (la conservación) energética y lo que el grupo suizo del Dr. Riediger de la Facultad de Veterinaria de Zurich, ha comprobado es que uno de los papeles del PYY es inhibir en ese núcleo arcuato la actividad de la ghrelina, que es otra hormona peptídica estomacal que, en situación de baja ingesta energética, estimula a ciertas neuronas del núcleo arcuato incitando a una mayor ingesta calórica.

## NOVEDADES

La primera se refiere al NPY, **neuropéptido Y**. La revista NATURE MEDICINE publicó una investigación internacional liderada por la Dra. Zukowska, de la Universidad americana de Georgetown, relacionando a este regulador neuronal, estimulante de la ingesta, con la obesidad inducida por el estrés en ratones. Los ratones se sometieron a situaciones de estrés crónico, como colocarles en agua fría durante una hora al día o enjaularlos con ejemplares agresivos. Se les administró dos tipos de alimentación, una dieta normal y otra con altos niveles de grasa y azúcar, similares a los de la «comida basura» humana cada vez más consumida en países industrializados. Tras dos semanas, los ratones sometidos a estrés y mala alimentación engordaron significativamente. Acumularon hasta el doble de grasa que los ratones sin estrés a los que se les suministró la misma dieta hipercalórica.

La secuencia de acontecimientos parece ser que se inicia con el estrés físico o emocional, que favorece que se libere una mayor cantidad de cortisol, una hormona bien caracterizada del estrés. Ello provoca que el NPY de los nervios periféricos actúe directamente sobre el tejido adiposo y la consecuencia es la aparición de obesidad. Sin embargo, el bloqueo de los receptores de NPY en las células grasas o adipositas anula su acción y ello evita la ganancia de peso. Las patentes correspondientes a los bloqueadores de los receptores de NPY ya están en marcha así como las negociaciones con algunas compañías farmacéuticas interesadas, barajándose la posibilidad de iniciar los estudios humanos en unos dos años.

La segunda publicación, hecha pública posteriormente, vuelve a tener como protagonistas a la Dra. Batterham y a **la hormona PYY**, responsable de controlar la actividad cerebral que gobierna nuestro comportamiento en la mesa, a través de su acción sobre los circuitos del cerebro que "deciden" cuánto comemos y cuánto nos gusta lo que ingerimos. Previamente hemos citado la relación entre PYY y las regiones homeostásicas del cerebro (hipotálamo y tallo encefálico), pero lo que no se sabía era cómo esta hormona regulaba la saciedad en los humanos.

En un experimento participaron ocho personas de peso normal. Después de catorce horas sin comer, a la mitad se les suministró suero intravenoso con PYY durante cien minutos, mientras los demás recibieron placebo. Treinta minutos más tarde, se les propuso que comieran todo lo que quisieran, encontrando que todos los que

recibieron PYY ingirieron un 25 por ciento menos calorías que el resto. Usando resonancias magnéticas cerebrales, el equipo descubrió que la PYY no sólo interfiere en las primitivas partes homeostásicas del cerebro, sino que actúa en las regiones cortico-límbicas, que determinan cuánto de gratificante y placentero es lo que ingerimos, concretamente en la corteza orbitofrontal del cerebro y cuanto más actividad hay en esta área, menos ganas se tienen de comer.

Según Batterham, el próximo paso será investigar si lo descubierto funciona igual en personas con sobrepeso o muy delgadas, a fin de desarrollar las correspondientes aplicaciones farmacológicas.