



# La Ciencia al alcance de la mano

133

Tenemos el placer de presentar en la revista "Encuentros en la Biología" dos contribuciones seleccionadas entre las publicadas *on-line* en la sección «La Ciencia al alcance de la mano» de la web de la SEBBM, sección auspiciada por el Programa de Divulgación de la SEBBM, una de las sociedades científicas más influyentes en España. Los originales de estos artículos aparecieron publicados en Enero y Febrero de 2014, respectivamente. Estos y más artículos podréis encontrarlos en:

([http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10)).

Coordinadores: José Manuel Bautista, Catalina Lara, María de los Ángeles Pajares, Gemma Rodríguez-Tarduchy e Isabel Varela Nieto.



## La leptina, una hormona multifuncional que regula el balance energético

**Resumen:** La leptina es una hormona sintetizada mayoritariamente en el tejido adiposo que informa al hipotálamo sobre los depósitos grasos, regulando el balance energético. Su carácter versátil se manifiesta en la modulación de numerosas funciones en distintos órganos, estando así sus acciones estrechamente relacionadas con su papel regulador de la homeostasis energética.

**Summary:** *Leptin is a hormone synthesized mainly in the adipose tissue, which informs to the hypothalamus about fat depots, thus regulating energy balance. Its versatile nature is demonstrated by the modulation of several functions in various organs, being their actions closely related to its regulatory role of energy homeostasis.*

**Autor:** Vicente Barrios  
Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología, Obesidad y Nutrición.

La concesión del Premio Fronteras del Conocimiento 2012 de la Fundación BBVA a Douglas Coleman y Jeffrey Friedman por el descubrimiento del gen de la leptina, hormona involucrada en la regulación central de la ingesta, supone un reconocimiento a ambos investigadores por este hallazgo crucial para la comprensión de los mecanismos reguladores del balance energético en el organismo, así como de la fisiopatología de la obesidad.

El incremento de la prevalencia de la obesidad en los países desarrollados ha incentivado la investigación sobre el papel del tejido adiposo en el desarrollo de trastornos adicionales inducidos por el aumento de peso. El tejido adiposo es un órgano endocrino que produce numerosas hormonas, llamadas adipoquinas, entre las que destaca la leptina. El descubrimiento en 1994 del gen que codifica esta hormona (1) abrió una nueva línea de conocimiento sobre el papel de los factores sintetizados por el adipocito en la regulación de la homeostasis energética y el metabolismo.

La ingesta y el control del peso corporal dependen de la interacción entre el sistema nervioso central y las señales procedentes de la periferia. La leptina, sintetizada preferentemente por el tejido adiposo, proporciona información sobre la cantidad de este tejido al hipotálamo, centro modulador de la ingesta y del balance energético (2), donde se une a sus receptores principalmente en el núcleo arcuato, una de las áreas hipotalámicas más importantes que regula esta función integradora, para inhibir la síntesis de los péptidos estimuladores del apetito denominados proteína relacionada con Agouti (AGRP) y el neuropéptido Y (NPY) y estimular la de proopiomelanocortina (POMC) y el transcrito relacionado con anfetaminas y cocaína (CART), que inhiben la ingesta (Figura, panel A). Por lo tanto, esta hormona tiene un efecto inhibitorio sobre la ingesta.

La activación del receptor de leptina (R-LEP) estimula las vías de señalización intracelulares que median sus acciones, siendo muchas de las dianas intracelulares compartidas con otras hormonas, como la insulina (3). Esta hormona tiene un efecto anorexigénico similar al de la leptina, inhibiendo la síntesis de péptidos orexigénicos y estimulando la de los inhibidores del apetito. Asimismo, la leptina mejora la homeostasis de la glucosa incrementando la sensibilidad insulínica en el hipotálamo. Por lo tanto, el cruzamiento de la señalización desempeña una función relevante en la fisiología y además, los cambios en la activación de ambas vías, no solamente en el sistema nervioso, sino en la periferia, están involucrados en el desarrollo de un perfil inflamatorio desfavorable presente en diferentes enfermedades (4). Uno de los casos más frecuente de alteraciones en la señalización es la resistencia a la acción de ambas hormonas, frecuentemente por un mecanismo de inhibición por el producto final, el supresor de señalización de citoquinas 3 (SOCS3) en el caso de la leptina y la fosfotirosina fosfatasa 1B (PTP1B) en la insulina, presentando un mecanismo de inhibición cruzada. La resistencia central provoca un aumento de la síntesis de péptidos estimuladores del apetito y la inhibición de los anorexigénicos, con un balance energético positivo que se traduce en una mayor ingesta y el aumento del peso corporal (Figura, panel B).

Aunque la leptina circulante procede principalmente del adipocito, numerosos órganos periféricos y el sistema nervioso central pueden producir pequeñas cantidades, teniendo además receptores para esta adipoquina. Así, desde su descubrimiento, se ha descrito su implicación en diferentes procesos y órganos, en muchos casos relacionados con su carácter de adipoquina y sus efectos sobre la homeostasis energética. En el sistema nervioso central, no solamente el hipotálamo regula la homeostasis energética, sino que otras áreas cerebrales están involucradas en esta función reguladora. Así, la corteza cerebral y el hipocampo presentan receptores para esta hormona, que interacciona con diferentes neurotransmisores para modular funciones estrechamente conectadas con la regulación de la ingesta (5). También se han descrito acciones neuroprotectoras de la leptina en diferentes áreas cerebrales mediadas no solamente por la activación de JAK2 y STAT3, sino por dianas de la vía clásica de la insulina, como Akt, lo que viene a confirmar nuevamente la estrecha relación entre ambas hormonas.

El carácter versátil de la leptina se manifiesta por la multiplicidad de sus acciones en tejidos periféricos (6). En el sistema circulatorio, la leptina aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, con implicaciones en la función endotelial y en la homeostasis de la presión sanguínea. Con respecto a la función respiratoria se han referido sus efectos sobre el desarrollo pulmonar, sugiriéndose un papel en el control respiratorio. Así, en obesos hay resistencia a la leptina relacionada con la apnea obstructiva. También está involucrada en la regulación del crecimiento lineal, función ligada con la homeostasis energética. De hecho, la leptina incrementa el contenido mineral óseo y tiene efectos mitogénicos sobre los condrocitos de la placa de crecimiento epifisaria, estimulando al mismo tiempo la síntesis y secreción de la hormona de crecimiento en el hipotálamo. Entre otras de sus múltiples acciones, podemos enumerar sus efectos sobre el tejido adiposo (7), aparato reproductor, riñón y su papel en la regulación de la respuesta inmune.

En resumen, la investigación sobre las vías de señalización activadas por la leptina y su interacción con otras hormonas reguladoras del metabolismo y la homeostasis energética representa un reto fascinante que ayudará a desvelar nuevos conocimientos sobre la fisiología de esta hormona y a entender los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

135

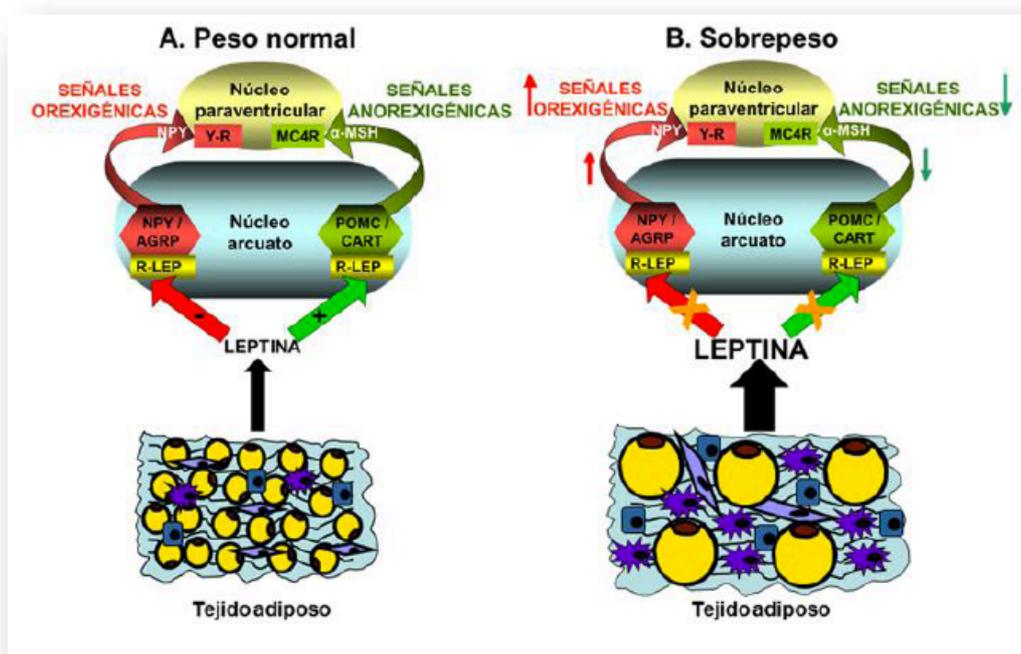


Figura: Regulación por la leptina de la producción de los péptidos hipotalámicos moduladores del apetito.

### SEMBLANZA BIOGRÁFICA DEL AUTOR

Vicente Barrios es licenciado en Biología por la Universidad Autónoma de Madrid. Realizó su tesis doctoral en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Alcalá, estudiando el efecto de diferentes adicciones sobre sistemas de neurotransmisores. Como becario del Fondo de Investigación Sanitaria, analizó la implicación de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) en la fisiología y fisiopatología del crecimiento. En 1995, pasó a ser Titulado Superior Adjunto en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (HIUNJ) donde estableció el mecanismo de algunos efectos neuroprotectores de los IGFs en enfermedades degenerativas. En la actualidad, y desde su incorporación al CIBER como investigador en 2006, investiga sobre la regulación hormonal central de la homeostasis energética y la fisiopatología de la resistencia insulínica y la obesidad. Compagina su trabajo con los cargos de patrono en dos fundaciones de docencia e investigación, así como con la presidencia de la Comisión de Investigación Clínica del HIUNJ.

## REFERENCIAS

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372:425-432.
2. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol* 2007, 583:437-443.
3. Burgos-Ramos E, Chowen JA, Arilla-Ferreiro E, Canelles S, Argente J, Barrios V. 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* 2011, 117:175-185.
4. Martos-Moreno GÁ, Kratzsch J, Körner A, Barrios V, Hawkins F, Kiess W, Argente J. Serum visfatin and vaspin levels in prepubertal children: effect of obesity and weight loss after behavior modifications on their secretion and relationship with glucose metabolism. *Int J Obes (Lond)* 2011, 35:1355-1362.
5. Perianes-Cachero A, Burgos-Ramos E, Puebla-Jiménez L, Canelles S, Frago LM, Hervás-Aguilar A, de Frutos S, Toledo-Lobo MV, Mela V, Viveros MP, Argente J, Chowen JA, Arilla-Ferreiro E, Barrios V. 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* 2013, 252:289-301.
6. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, Hamnvik OP, Koniaris A. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011, 301:E567-E584.
7. Burgos-Ramos E, Canelles S, Perianes-Cachero A, Arilla-Ferreiro E, Argente J, Barrios V. Adipose tissue promotes a serum cytokine profile related to lower insulin sensitivity after chronic central leptin infusion. *PLoS One* 2012, 7:e46893.

136



## El impacto de la nueva legislación en la investigación con animales

**Resumen:** La entrada en vigor de la Directiva Europea 63/2010 supone un cambio jurídico importante en la investigación con animales realizada en Europa. Parte de esos cambios ya habían sido incorporados en nuestro país. Otros requerirán una adaptación costosa y compleja en el marco económico actual, con un impacto difícilmente predecible.

**Summary:** *The implementation of the European Directive 63/2010 implies an important legal change in Europe affecting research that involves the use of animals. Some of these changes had been implemented already in Spain. Others will require a costly and complex adaptation in a difficult economical scenario with an impact that is difficult to foresee.*

Autor: Belén Pintado  
Unidad de Transgénesis,  
CNB - CBMSO

El año 2013 supone un punto de inflexión en la legislación europea sobre experimentación animal. Mientras que la antigua Directiva (86/609/CEE) podía entenderse como una legislación de mínimos, la Directiva 63/2010 en cambio, sienta unos estándares comunes que persiguen armonizar de forma real el funcionamiento de la experimentación con animales en toda Europa. El proceso de incorporación de esta Directiva a la legislación española culminará con la modificación de la ley 92/2007 en la que previsiblemente se incluyan aspectos puntuales que, por el ordenamiento jurídico español, no pudieron incluirse en el Real Decreto 65/2013, tales como la modificación de las especies protegidas por la legislación, la inclusión de formas fetales en el tercer tercio de gestación o la modificación de la figura del silencio administrativo como equivalente a una aprobación tácita de un proyecto.

A diferencia de otros países de la Unión, parte de los cambios profundos que supone la Directiva del 2010 ya eran una realidad en España desde la entrada en vigor del RD 1201/2005. Por ejemplo, nuestra antigua legislación reconocía explícitamente el principio de las 3 "Rs", obligaba a la creación de comités éticos en los centros y requería una formación específica para poder desarrollar actividades como el cuidado, la realización de procedimientos, el diseño de experimentos o la supervisión del bienestar y la salud de los animales. También obligaba a la presencia de un responsable de bienestar en los centros de investigación y a la disponibilidad de un supervisor de salud animal.