

MECANISMOS MOLECULARES DE LEPTINA EN OBESIDAD

José Antonio Velázquez Domínguez y Mario Alberto Ocaña Esponda

Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Laboratorio de Biomedicina Molecular II, Instituto Politécnico Nacional. México D.F. México.

jauam14@yahoo.com.mx

139

La leptina, una hormona secretada por los adipocitos, está constituida por 146 aminoácidos. La leptina humana presenta una homología del 83% con la de rata y del 84% con la de ratón. El gen que codifica para esta proteína es el *Ob* y se encuentra en el cromosoma humano 7q31.3. Dicho gen consta de 650 kb y está constituido por 3 exones separados por 2 intrones. En la rata se localiza en el cromosoma 5q33 (la región que codifica para la síntesis de la leptina se localiza en los exones 2 y 3). La región promotora del gen está regulada por diversos elementos como el AMP cíclico y los glucocorticoides, aunque aún se desconocen las regiones responsables de la expresión específica en tejido adiposo o en el balance energético [1].

Esta hormona circula junto con la forma soluble de su receptor y ejerce su función al unirse al mismo. Hasta el momento se han caracterizado seis isoformas de su receptor ObRa-f, pero solo el Ob-Rb contiene el segmento intracelular para la activación de las cinasas. Estructuralmente ObRb es la forma más larga, que está anclada a la membrana; además contiene una región Box que permite la activación de la señal intracelular mediante el sistema JAK-STAT3, el cual activa a JAK2, induciendo a una autofosforilación del complejo ObRb-JAK2 y fosforilando a los dominios SH2, una vez fosforiladas, funcionan como reguladoras transcripcionales [2].

Al unirse la leptina a su receptor Ob, éste se dimeriza y se une a las JAK que, a su vez fosforilan los residuos de tirosina mismos que son reconocidos por las proteínas STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*), citocinas que se unen a estos residuos de tirosina fosforilados. Por su parte las proteínas JAK fosforilan a estas proteínas formando dímeros de proteínas STAT que son capaces de activar la transcripción de determinados genes diana en el núcleo celular.

El receptor ObRb se ha identificado en el hipotálamo y se asume como el principal efector en desencadenar las acciones de esta hormona. Se dice que hay un efecto en la reducción del peso dado por acción de leptina mediada por JAK-STAT de transducción de señales en el hipotálamo. Los sitios de unión específicos se localizan en núcleo arcuato (o arqueado) del hipotálamo, eminencia media y en el plexo coroideo.

En condiciones fisiológicas, la cantidad de leptina producida por la grasa está directamente relacionada con la masa de los tejidos, en especial con el tejido adiposo. La deficiencia y resistencia a la leptina conducen a la hiperfagia y la disminución del gasto energético en el huésped, lo cual condiciona a la obesidad, el tipo de resistencia a la insulina de la diabetes, y una disminución en masa corporal magra, por lo cual la deficiencia de leptina en el ratón provoca una marcada reducción en la ingesta de alimentos y la normalización de su peso.

El núcleo arqueado del hipotálamo (ARC) es importante para la regulación del balance energético y es considerado uno de los principales en los objetivos de la leptina. El RNAm del receptor de leptina está densamente expresado en las neuronas del ARC, especialmente la proopiomelanocortina (POMC) que contienen las neuronas y la proteína relacionada llamada agouti (AgRP). Estos dos subtipos de neuronas del ARC tienen efectos opuestos en la ingesta de alimentos y el metabolismo de la energía. Por su parte la actividad de las células POMC reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal, mientras que AgRP estimula la alimentación y el aumento de peso corporal [3].

Así mismo, en el musculo esquelético, el hígado y las células beta pancreáticas, leptina inhibe la lipogénesis y estimula la lipólisis. Dicha sensibilidad se logra mediante la inhibición de la malonil-Co-A, lo que incrementa el transporte de ácidos grasos a la mitocondria para la β -oxidación. Algunos reportes han demostrado que una infusión de leptina de 1 a 94 ng/ml durante 12 días, incrementa la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Este incremento de la presión arterial es inducido por la leptina y pudiera ser debido a una acción a nivel neuronal, pero la administración intracerebroventricular de leptina mimetizó los efectos de la administración sistémica.

Las acciones antihiper glucémicas de la leptina están mediadas por diferentes órganos, una de sus acciones es mejorar la sensibilidad a insulina al disminuir los lípidos en el músculo esquelético, en el hígado y en las células β -pancreáticas, por una activación directa de la proteína cinasa activada por AMP, por la inhibición de la malonil coenzima-A y por acciones indirectas

mediadas en las terminales neurales simpáticas, estimulando receptores adrenérgicos que incrementan el transporte de los ácidos grasos a la mitocondria para la β -oxidación.

El reconocimiento de leptina-ObRb induce a la activación de las señales mediante las proteína cinasas activadoras de mitogeno (MAPK's), p38, las cinasas reguladoras de la señal extracelular (ERK), las cuales se traducen en la activación del factor de transcripción STAT3 y la formación del complejo STAT3-C-Jun, el resultado es la síntesis de citocinas proinflamatorias principalmente: TNF- α , IL-6, IL8, IL10, e IL-12.

Por otro lado la leptina también induce la síntesis de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (NOS), las cuales se sugiere son el anclaje entre hiperglucemia y daño vascular, debido a que estas desencadenan el proceso de inflamación crónico. Además,

las ROS contribuyen a la subsecuente sobre activación de los factores nucleares como las Jun cinasas (JNK's) específicamente la C-Jun en combinación con el factor nuclear kapa B (NF- κ B), los cuales estimulan la expresión de genes que codifican para las citrinas [4].

En individuos obesos en los que los niveles plasmáticos de la leptina están elevados, se sugiere que pueden tener efectos directos en miocardio en donde se han asociado a la deficiencia cardiaca en ventrículo izquierdo. Por ejemplo a ratones ob/ob, deficientes de leptina se les administró esta adipocina y éstos exhibieron un grado de apoptosis en cardiomiocitos superior al normal, lo que sugiere que leptina puede además inducir la generación de ROS en musculo cardiaco desencadenando efectos adversos en dicho tejido.

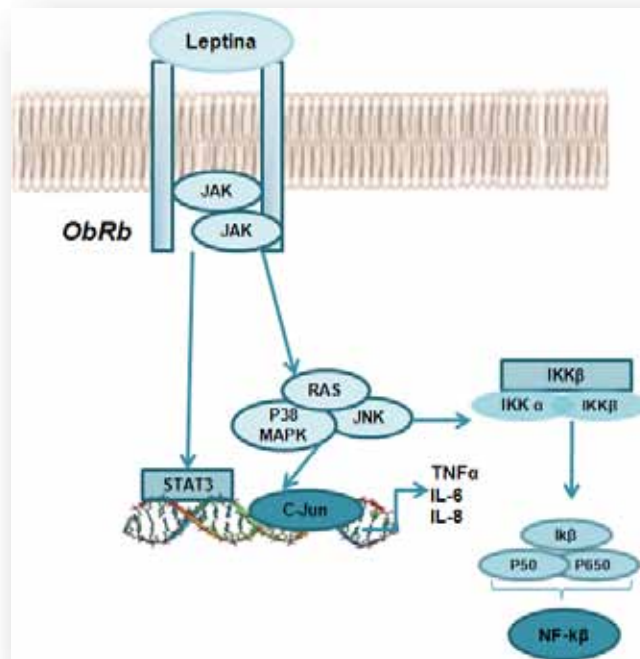


Figura 1: Mecanismo de acción de la leptina. La cascada de señalización intracelular inicia con el reconocimiento de leptina a su receptor ObRb, activando la vía de las Jak-STAT3, induciendo la síntesis de las interleucinas TNF α , IL6, IL8 y la activación del factor de transcripción NF- κ B.

Bibliografía citada:

1. García Soto Norma; 2007, Leptina; Revista de Endocrinología y Nutrición; 15 (3), 132-137.
2. Simón E., Del Barrio A.S.; 2002; Leptin and obesity; ANALES, Sis San Navarra 25(supl.1),53-64.
3. Sawsan Sader, Min Nian and Peter Liu; 2003; Leptin: A Novel Link Between Obesity, Diabetes, Cardiovascular Risk, and Ventricular Hypertrophy, Circulation; 108; 644-646.
4. Garza Jacob C., Guo Ming, Zhang Wei, and Lu Xin-Yun; 2008; Leptin Increases Adult Hippocampal Neurogenesis in Vivo and in Vitro, The Journal of Biological Chemistry, 283 (26); 18238-18247.