

Obesidad al día

Drs. Román Arreaza-Cardier, Román Arreaza Padilla

Al hipotálamo se le reconoce, desde hace mucho tiempo, como el centro regulador del apetito y del peso corporal. Complejos fenómenos regulatorios desde esta porción del cerebro determinan el sentido de la saciedad y de la actividad metabólica. No ha causado sorpresa que diferentes vías bioquímicas estén involucradas en este proceso.

Una serie de trabajos pioneros, en las primeras décadas de este siglo, demostraron que las lesiones en la región ventromedia del hipotálamo induce, en los modelos experimentales, mayor apetito e incremento de peso, en contraste, cuando la lesión se produce en el hipotálamo lateral, el animal pierde el apetito, adelgaza, y muere por emaciación. Estos hechos, mantuvieron por mucho tiempo la sospecha que en el hipotálamo existen áreas ventromedias que controlan la sensación de la saciedad y laterales que controlan el apetito. Estas nociones simplistas promovieron trabajos conceptuales, los cuales se han desarrollado en el campo de la investigación sobre la obesidad.

Después del descubrimiento del gen de la obesidad (Ob) por Friedman en 1994 y los trabajos subsiguientes de Weigle y col. (1) y Rosenbaum y col. (2), estudios más recientes en este campo exploran la acción de los neuropéptidos secretados por las neuronas del hipotálamo (3-5). La demostración por Weigle de que un péptido bioactivo producido por el gen Ob en los adipocitos, induce la saciedad y sensación de llenura posprandial en el ratón transgénico ob/ob, representa el mayor peldaño en la comprensión del proceso en la regulación de la obesidad.

Presentado en la Academia Nacional de Medicina el día 10 de agosto de 2000.

Leptin

El término leptin (del Griego λεπτος = gordo) se utiliza para denominar la hormona secretada por el tejido adiposo que actúa sobre las neuronas aferentes del centro de la saciedad en el hipotálamo y regula la masa adiposa del organismo (6). En el modelo experimental murino ob/ob transgénico, que es hiperfágico y obeso, el gen Ob se encuentra mutado y no produce leptin en cantidades suficientes; cuando se le suministra la hormona producida por RNAr, se reduce el apetito y disminuye de peso. En el humano obeso, no ocurre lo mismo, el nivel de leptin sérico se encuentra aumentado lo mismo que el nivel de RNAm en los adipocitos, y también se incrementa la masa adiposa. A mayor índice de masa corporal (IMC) es mayor la concentración sérica de leptin, también se incrementan la insulinemia basal y el cortisol plasmático, los cuales a su vez son factores lipogénicos. El problema en el humano obeso radica en la resistencia de los receptores hipotalámicos a la acción del leptin. La restricción de los alimentos, disminuye las concentraciones de leptin, mientras que la ingestión de carbohidratos estimula la secreción de insulina y glucocorticoides favoreciendo la liposíntesis, entonces, la secreción de leptin estimula el sentido de la saciedad y reduce el apetito.

Neuropéptido Y (NPY) humano

El NPY es un péptido hormonal de 36 aminoácidos que comienza y termina por residuos tirosina (Y), es uno de péptidos más abundantes en el sistema nervioso de los mamíferos y especialmente en el hipotálamo en la región conocida como *nucleus arcuata* (NAP), también se le encuentra en abundancia en las células cromafines de la médula

adrenal (*suprarenal medulla NAP*) (7).

El acoplamiento del NPY a receptores diana dentro del *nucleus periventricular* (NAP) estimula el apetito en los modelos murinos. La inyección repetida de NPY en el hipotálamo, en resumen, resulta en obesidad. En los roedores, la pérdida de peso causada por restricción calórica (“dieta”) estimula la secreción de NPY en el *nucleus periventricular*.

El NPY, no sólo se expresa como un potente estimulante del apetito, sino que promueve dentro del hipotálamo, otros mecanismos que generan obesidad; por ejemplo: estimula la secreción de insulina y cortisol en favor de la síntesis y almacenamiento de la grasa, además, reduce el gasto energético inhibiendo el sistema simpático adrenérgico. Las investigaciones sobre obesidad se derivaron, entonces, hacia el bloqueo de la acción del NPY.

En 1996, aparecen los primeros modelos murinos, clonados con la omisión del gen que secreta el NPY (transgénico) o tratados con antígenos específicos anti-NPY (*knock-out*) obtenidos por ADNr. Sorpresivamente, los ratones presentaron un fenotipo normal, excepto por una susceptibilidad a convulsionar (8).

Relación: Leptin - NPY

La expresión del NPY en el hipotálamo aumenta en respuesta al ayuno en las ratas. Aumentos de NPY se encuentran espontáneamente en dos famosos mutantes transgénicos murinos: *ob/ob* (obesidad) y *db/db* (diabetes). Los productos de los genes *ob* y *db* constituyen un par hormona/receptor, (leptin/leptin-receptor, respectivamente) (3-5). Estos célebres mutantes transgénicos están incapacitados para producir (*ob/ob*) o responder (*db/db*) al leptin. Ambos tipos de ratones están caracterizados por la aparición temprana de severa obesidad. Comen excesivamente, muestran un inapropiadamente bajo gasto energético y tienen una forma hereditaria de diabetes. Cuando se administra leptin al modelo *ob/ob*, éste come menos, se vuelven más activos, incrementan su tasa metabólica y pierden significativamente peso. Consistentemente con estos cambios favorables los niveles del NPY caen abruptamente, tras la administración de leptin. Estas y otras observaciones sugieren que el NPY es un blanco del leptin. Estudios recientes revelan un marcado interés en el leptin como potencial agente terapéutico en los regímenes contra la obesidad. No obstante,

rápido se ha entendido que la realidad es algo más compleja. La obesidad en los humanos y en varios modelos de roedores se correlaciona con altos niveles de leptin circulante, lo que indica que la obesidad no es, usualmente, una insuficiencia en la producción de leptin. Por el contrario, el problema con más frecuencia, es atribuible a la pérdida de sensibilidad a la hormona.

Inicialmente se pensó que el NPY era el principal blanco del leptin, pero esta noción fue desechada a consecuencia del fenotipo de los modelos experimentales de ratones carentes de expresión del neuropéptido (transgénico o *knock-out*). Otros modelos carentes de NPY y de leptin, obtenidos por el cruce de *ob/ob* y *ko-NPY*, en los que no se expresan ni leptin ni NPY, son obesos, aunque en menor cuantía que el modelo carente de leptin, lo que significa que el incremento del peso en *ob/ob*, en parte es debido al NPY. Es claro que en el cerebro debe haber otros blancos que mediatizan las respuestas tanto a los bajos como a los altos niveles de leptin. En efecto la relación del leptin, NPY y otras moléculas reguladoras son objeto de estudios actuales en desarrollo.

El mutante obeso amarillo letal

En el modelo mutante del ratón obeso amarillo letal se abren nuevas fronteras en los blancos hipotalámicos para el leptin. La obesidad se acompaña, en este modelo, de alteraciones en el pigmento del pelo causada por la expresión ectópica del *agouti* (3-5). *Agouti*, es una proteína de 131 aminoácidos, que normalmente se encuentra en los folículos pilosos donde se expresa por la inhibición del acoplamiento de la hormona estimuladora de los melanocitos (α -MSH) a los receptores-1 del melanocortin (MC1r). *Agouti* también bloquea las ligaduras endógenas del acoplamiento de otros miembros de la familia del receptor de la melocortina incluido el MC4r distribuido en el cerebro. Este hallazgo sugiere que *agouti* puede causar obesidad por crear un bloqueo del MC4r en el cerebro.

El receptor de la antisuero conejo P (NK-1r) extraída del líquido cefalorraquídeo de la rata procesada, elimina por *knock-out* el MC4r, y reproduce un modelo similar al ratón amarillo letal. Como se esperaba, este ratón no tiene alteraciones en el color de la piel asociada con la expresión del *agouti*. Otros experimentos con agonistas del MC4r que disminuyen la ingestión de alimentos y antagonistas

que la aumentan, soportan el papel del MC4r en la vía que inhibe la ingestión de alimentos y almacenamiento de grasa. Se piensa que el MC4r mediatiza, en cierta forma, la acción del leptin. Se requieren nuevos trabajos para definir, con precisión, lo que ocurre.

El a-MSH, por otra parte, se muestra como el ligante endógeno de MC4r. Esta hormona se genera a partir de la pro-opiomelanocortina (POMC), precursor presente en el *nucleus arcuata*. Se especula que los aumentos en el nivel circulante del leptin aumentan la expresión del POMC. La resultante ligadura a-MSH-MC4r en el hipotálamo, finalmente, disminuye la ingestión de alimentos. Más recientemente, se ha descubierto un antagonista del Mc4r denominado AGRP (*agouti-related peptide*) (9). Este neuropéptido se expresa primariamente también en el *nucleus arcuata*, su expresión está muy aumentada en el modelo murino ob/ob. AGRP antagoniza la acción reguladora del a-MSH mediatizada por MC4r en el hipotálamo, pero no interfiere con la sobre pigmentación de la piel mediatizada por MC1r. Entonces la relación de agonista MSH con el antagonista AGRP puede influenciar, por último, la acción del MC4r.

La MCH (*melanin-concentrate hormone*) fue descubierta primero en la hipófisis del salmón (10). Regula el color de la piel actuando sobre los melanosomas dentro de las células de la piel pigmentada. Este neuropéptido cíclico aclara el color de la piel por agregación de los melanosomas. En contraste, el a-MSH facilita el oscurecimiento de la piel del sistema mediante la dispersión de los melanosomas. MCH se expresa en altos niveles en el hipotálamo del modelo ob/ob lo cual sugiere que es otro blanco del leptin. La administración intraventricular en la rata, estimula la saciedad (11).

En 1996 se utilizan imágenes por flujo protónico para estudiar la transcripción de MCH en el hipotálamo del fenotipo ob/ob (12). Se ha encontrado que, en este modelo, MCH se expresa en altos niveles a diferencia de los controles, lo sugiere que MCH es otro blanco del leptin. La administración de esta hormona incrementa el apetito.

Es importante puntualizar que la acción antagonista de MCH y a-MSH en la piel del salmón no se afecta por el hecho de que se acoplen a un mismo receptor, en contraste con lo que ocurre con AGRP y a-MSH en los mamíferos que se antagonizan por ocupar, alternativamente, el mismo receptor. MCH no tiene afinidad por receptores conocidos del

sistema melanocortin (MCH) (9). El modelo murino MCH-deficiente (transgénico o por *knock-out*) es marcadamente anoréxico y con baja rata de gasto energético, a pesar de los bajos niveles de leptin circulante y de POMC RNAm en el *nucleus arcuata*. Estos hallazgos indican que MCH es un regulador crítico de la saciedad y del balance energético y que actúa cuando existen bajos niveles de leptin y del sistema melanocortin. También, que la eliminación del gen MCH puede resultar en pérdida de peso. Se ha encontrado MCH ligado al acoplamiento de una proteína-G-receptor (SLC-1), llamada hasta hace poco "Orphan" (13).

Recientemente, dos neuropéptidos adicionales fueron descubiertos, independientemente, por diferentes grupos de investigadores (3). Uno de ellos, mediante procedimientos de substracción por flujo protónico para identificar RNAm específicamente expresado en el hipotálamo, encontró un RNAm expresado en el hipotálamo lateral. A los dos péptidos codificados por este RNAm se les denominó "Hipocretinas" (12). Simultáneamente, Sakurai, y Yanagisawa (Universidad de Texas) descubren nuevos péptidos hormonales al trabajar bajo la hipótesis de que muchos acoplamientos no caracterizados de receptores de la proteína-G se ligan a moléculas específicas aún no descubiertas, incluyendo péptidos hormonales atraídos con avidéz (13). En este orden de ideas, se usa el nombre de receptores Orphan en los que capturan neuropéptidos hormonales conocidos. Las primeras búsquedas se han realizado sobre los potenciales receptores de la proteína-G de acoplamiento, combinando las secuencias obtenidas por los estudios de substracción por flujo protónico. De esta comparación resultan 50 posibles candidatos a receptores, todos los cuales fueron aislados y estudiada la habilidad para activar iones calcio contenidos en extractos cerebrales. Se purificaron y clonaron cDNAm de dos candidatos que pasaron esta prueba, las proteínas codificadas en esta forma se bautizaron "Orexinas" A y B (del griego ορεξιψο = apetito). Se ha demostrado, actualmente, que las orexinas y las antes mencionadas hipocretinas son la misma molécula (13).

Las dos orexinas se generan desde una misma proteína precursora PPO (prepro-orexin) por proteólisis y son expresadas, exclusivamente, dentro del hipotálamo lateral. Estos neuropéptidos estimulan el consumo de alimentos cuando se administran en los modelos experimentales murinos, mientras que si se les restringe el consumo de

alimentos aumenta la expresión de las orexinas. Estudios inmuno-histoquímicos han revelado que la expresión del gen PPO está disminuida en los modelos ob/ob y db/db murinos (14).

Estos hallazgos son consistentes con la función de las orexinas sobre el apetito y sugieren que también son blancos del leptin. De todas maneras, el preciso papel fisiológico de las orexinas no ha sido completamente dilucidado hasta ahora (15). Estudios más recientes involucran a las orexinas en los estados de sueño y alerta (Chemelli, y col. Cell 2000. En imprenta).

En otro orden de ideas, acaba de aparecer el primer estudio clínico sobre el uso de leptin recombinante en obesos humanos, con resultados mixtos. De 73 pacientes sometidos a infusión dosis/respuesta en relación con la pérdida de peso observada, 26 pacientes abandonaron el tratamiento por reacción local en el sitio de la primera inyección. De 8 que terminaron el tratamiento a las más altas dosis, 2 tuvieron una substancial pérdida de peso, 5 moderada pérdida de peso y 1 substancial aumento de peso. El equipo trabaja ahora sobre otra molécula de leptin de segunda generación (16).

Conclusiones

Históricamente, resulta irónico que las personas corpulentas simbolizaban salud y prosperidad, mientras que hoy se les consideran frágiles e indisciplinadas.

Con el desacuerdo de muchos, la administración de leptin no es una cura directa contra la obesidad, aunque consideramos imperativo que continúen las investigaciones en este campo. Las investigaciones sobre leptin no deben considerarse costosas, si se tiene en cuentas las siguientes consideraciones: se han ganado conocimientos y comprensión dentro de la genética de la obesidad, la diabetes y la regulación hormonal específica. No sólo es importante que las investigaciones prosigan, y que puedan desembocar en la demostración de una predisposición genética hacia la obesidad, pero los avances y descubrimientos futuros sobre el papel biológico del leptin proveerían muchas funciones en el ser humano. Igualmente, existen muchas vías hacia la obesidad y la insensibilidad a los receptores del leptin podrían ser sólo el componente de una fracción de las causas de la obesidad humana. Del mismo modo, los receptores del leptin han probado estar involucrados en otras funciones diferentes a la obesidad humana. El leptin,

a concentraciones fisiológicas, por ejemplo, suprime la segunda fase de la insulinos secreción en presencia del ion Ca^{++} , dependiente de la protein-kinasa, pero no en ausencia del mismo, entre otras cosas.

Los receptores de proteínas-G de acoplamiento son ahora, una bien conocida familia de receptores transmembrana que obedecen a una gran variedad de señales, incluidos fotones, aminas bioactivas, lípidos, péptidos y proteasas. Tienen muchas funciones, la mayoría relacionada con homeostasis y control de procesos como la presión sanguínea, la respiración y el apetito. Se especula que el genoma humano incluya entre 300 a 400 GPCRs (15-19).

Hay que esperar nuevos acontecimientos, que se desarrollan, vertiginosamente, en este campo.

REFERENCIAS

1. Weigle DS, Buchows DC, Foster S, Holderman JM, Kramer G, Lasser CE, et al. Recombinant Ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. *J Clin Invest* 1995;96:2065-2070.
2. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol* 1996;81:3424-3427.
3. Spiegelman B. Adipogenesis and obesity: Rounding out the big picture. *Cell* 1996;87:377.
4. Schuartz M, Marsh DJ, Thiele TE. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997;336:1802-1811.
5. Flier J. Obesity and hypothalamus: Novel peptides for new Pathways. *Cell* 1998;92:437.
6. Maffei M, Haalas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995;1:1155-1161.
7. Minth CD, Bloom SR, Polack JM, Dixon JE. Cloning, characterization, and DNA sequence of a human cDNA encoding neuropeptide tyrosine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81(14):4577-4591.
8. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996;381:415-421.
9. Qu D. A role for melanin-concentrate hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996;380:243-247.
10. Shimada M. Mice lacking melanin-concentrate hor-

- mone are hypofagic and lean. *Nature* 1998;396:670-674.
11. Saito Y. Molecular characterization of the melanin-concentrate-hormone receptor. *Nature* 1999; 400: 265-269.
 12. de Lecca L, Lee GH, Zhang Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganattan S, et al. Obesity and hippocampus: Novel peptides for new pathway. *Proc Nat Acad Sci* 1998;95:332-337.
 13. Sakurai T, Amemimaya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptor: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behaviour. *Cell* 1998;92:573-585.
 14. Yamamoto Y. Down regulation of the prepro-orexin gene expression in genetically obese mice. *Brain Research and Molecular Brain Research* 1999;19:14-22.
 15. Edwards C. The effect of the orexin on food intake: Comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrate hormone and galanin. *J Endocr* 1999;160:R7-R12.
 16. Heymsfield SB, McCamish M, Hegele R, Lewis R. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *JAMA* 1999;282:1568-1575.
 17. Oocuma M, Ookuma K, York DA. Effects of leptin on insulin secretion from isolated rat pancreatic islet. *Diabetes* 1998;47:219-223.
 18. Shimomura I, Goldstein JL, Smaglik P. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999;401:73-76.
 19. Elias CS, Elquist JK, Ookuma K, Oocuma M, Howard HM. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the laterohypothalamic area. *Neuron* 1999;23:775-786.
-

“Avances en el tratamiento de la hepatitis viral crónica”

“La hepatitis viral crónica es ahora la enfermedad hepática crónica predominante en Estados Unidos. Afecta la calidad de vida relacionada con la salud y, cuando progresa a cirrosis, enfermedad hepática terminal, o carcinoma hepatocelular, reduce la expectativa de vida. La hepatitis crónica viral es responsable de por lo menos la mitad de todas las muertes atribuidas a la enfermedad crónica del hígado, pero esto puede ser una subestimación puesto que un proceso acelerado puede verse en pacientes con enfermedad hepática producida por el alcohol concomitante. La enfermedad hepática terminal debida a hepatitis viral crónica es ahora la más común indicación para trasplante hepático en Estados Unidos y Europa Occidental. A pesar de las declinaciones de nuevas infecciones, los gastos en cuidados de la salud y el uso de los recursos para la hepatitis viral crónica aumentarán en la próxima

década, a medida que la enfermedad progresa en el tiempo en aquellos actualmente con la enfermedad clínicamente silente. Los alfa interferones, con un amplio rango de actividades biológicas, han sido el soporte principal de la terapia. Los progresos en el tratamiento, las expandidas opciones terapéuticas, la evidencia de beneficios a largo plazo, y los análisis de costo- beneficio están cambiando las estrategias de tratamiento. Los virus responsables. La infección persistente por virus C, virus B y las coinfecciones por virus B y virus D, resultantes de la superinfección con virus D, son responsables de alrededor del 90% de los casos de hepatitis viral crónica en Estados Unidos. No se han implicado otros virus. Revisiones serológicas basadas en poblaciones sugieren una prevalencia de infecciones crónicas C y B, de 1,8% y 0,42%, respectivamente. La infección crónica D es la forma más común de hepatitis viral crónica”. (Koff RS *JAMA* 1999;282:511-512).