

Escrit per:

**Teresa Mampel i Astals**

Professora Títular de Bioquímica  
i Biologia Molecular  
Dept. Bioquímica  
i Biologia Molecular  
Universitat de Barcelona

*Mona Lisa (1978). Fernando Botero.*



## LA LEPTINA, UNA HORMONA ANTI-OBESITAT

Antigament, la dificultat d'obtenció de molts aliments a més de l'exercici necessari per tal d'aconseguir-los condicionaven el manteniment del pes corporal dels individus. L'accés a tot tipus d'alimentació, des de la cuina mediterrània al menjar ràpid, sense gaires limitacions i siguin o no adequats des del punt de vista nutricional, ha modificat tendències ancestrals. Aquest canvi es dona, evidentment, als països rics i molt especialment als EUA; no obstant això, hi ha moltes proves que demostren que el problema del sobrepès i l'obesitat afecten també a la societat catalana, on és especialment preocupant l'augment del nombre de nens i nenes amb sobrepès. A l'hora de pensar en les causes desencadenants de l'obesitat s'han de tenir en compte molts factors (genètics, ambientals, d'hàbits nutricionals, etc), cosa que fa especialment difícil tant determinar la etiopatogènia de la malaltia com proposar tractaments efectius i sense efectes secundaris per controlar el pes corporal. L'obesitat és, a més, un factor de risc clau en el desenvolupament d'altres malalties metabòliques importants, com són la diabetis tipus II, les afeccions cardiovasculars i la hipertensió. Això fa encara més necessari determinar causes i proposar tractaments i dietes encaminades a disminuir el nombre d'obesos.

El descobriment de la leptina és un exemple dels esforços de molts grups científics, encaminats a determinar la etiopatogènia de l'obesitat. La leptina, com a producte del gen *ob*, va ser descoberta l'any 1994 pel grup de Friedman al Howard Hughes Medical Institute de la Rockefeller University

no es produeixi leptina o bé que la leptina que es formi no sigui activa. Com que la leptina administrada via intraperitoneal o intravenosa a ratolins *ob/ob* disminuïa la ingesta només dels ratolins obesos i contribuïa a superar els problemes d'obesitat d'aquests mateixos ratolins, molt ràpidament se li

indiquen que el principal teixit-diana és l'hipotàlem, ja que aquest teixit posseeix receptors específics per a la leptina. Quan la leptina s'uneix al seu receptor genera una via de transducció de senyals encaminada a regular el balanç energètic i la ingesta.



Ratolí obès

El receptor de leptina pertany a la família proteïca dels receptors de citocines. Hi ha isoformes curtes i llargues del receptor que s'expressen en neurones hipotalàmiques i en altres teixits no relacionats directament amb la regulació de la ingesta. La presència de receptors curts (sense el domini citosòlic, és a dir, l'implicat en la via de senyalització intracel·lular) o bé de mutacions a nivell de receptor, també són causa d'obesitat. És remarcable que en aquesta situació es troben un altre tipus de ratolins obesos, els *db/db* (amb fenotip diabetis tipus II). Aquests ratolins tenen nivells circulants de leptina normals i malgrat això són obesos. La causa de la seva obesitat és que presenten resistència a la leptina, atès que el gen que codifica pels receptors de leptina presenta mutacions que determinen la síntesi de receptors no funcionals (no poden generar la via de transducció de senyals intracel·lulars, per manca de domini citosòlic funcional) i, malgrat tenir leptina, aquesta no és efectiva regulant el balanç energètic i els ratolins són obesos i a més diabètics.

als EUA. En un temps record es va disposar de moltes eines experimentals per conèixer-ne els mecanismes d'acció, els efectes i, encara més important, la seva aplicació en els humans. Els treballs publicats van ser pioners en l'estudi de l'obesitat a nivell molecular, van generar moltes expectatives i a par-tir d'aleshores es van generar noves estratègies sempre encaminades a solucionar el problema de l'obesitat.

Els ratolins *ob/ob* són obesos; les soques presenten diferents mutacions en aquest gen, que determinen que

va assignar a aquesta molècula un paper com a reguladora del pes corporal i de l'homeostasi energètica.

La leptina és una proteïna de 16 kDa que es produeix sobretot a teixit adipós. Així i tot, també s'han identificat el múscul esquelètic, el cervell o la placenta com a llocs de producció de leptina. Pel que fa a la regulació del pes corporal, la leptina produïda pel teixit adipós és la que hi té un paper més clar. Així doncs, el teixit adipós produeix i allibera leptina en la circulació que actua sobre diferents teixits-diana. Hi ha moltes proves que

La producció de leptina depèn dels nivells de reserves adiposes del cos. Per tant, en condicions normals, com més greix acumulat hi hagi, més leptina serà alliberada i viceversa. De fet, la leptina podria ser considerada, des d'un de vista clàssic, un "factor de sacietat", ja que és una molècula produïda pel teixit on bàsicament s'acumulen les reserves lipídiques de l'organisme, que es produeix i s'allibera en funció de la quantitat de greix acumulat, i que regula els centres de la gana localitzats al cervell a través de la sang; de manera que com més greix hi hagi acumulat, hi haurà més leptina que disminueixi la sensació de gana i, per tant, queaturi la ingesta; aquests fets concatenats condicionen la regulació del pes corporal i del balanç energètic. Amb tot, diversos autors postulen darrerament que una

baixada de leptina en situació de dejuni seria desencadenant dels mecanismes hipotalàmics reguladors de la gana, és a dir, que seria més important com a inductora de la gana que no pas com a inhibidora.

La insulina, és una hormona que col·labora amb la leptina de forma important en el control del balanç energètic i del pes corporal. En aquest sentit, hi ha autors que demostren que la insulina activa la producció de leptina del teixit adipós. Així, després de la ingesta, quan augmenta la glucosa circulant, augmenta la insulina i també la leptina; això determina l'aturada en la ingesta. En canvi, el descens d'insulina associat a una situació de dejuni produeix un descens

en la producció de leptina circulant. No podem oblidar que la insulina individualment també participa en la regulació de la gana a nivell hipotalàmic.

A la leptina també se l'ha relacionada amb l'activitat reproductora. Les femelles tenen uns nivells més alts de leptina que els mascles, atesos els efectes activadors dels estrògens i inhibidors dels andrògens. A més, el greix subcutani (més abundant en les dones que en els homes) produeix més leptina que el greix visceral, el qual és més abundant en els homes que en les dones.

Estudis recents (2002), han descrit que la leptina tindria un paper molt important en la síntesi i emmagatzemament de

greixos al múscul esquelètic i al fetge. Un augment de leptina inhibeix un enzim clau (l'acetil CoA carboxilasa) en la síntesi d'àcids grassos al múscul. Per tant, la tendència a emmagatzemar greixos disminueix i les reserves tendeixen a oxidar-se, cosa que servirà per donar energia al múscul. Al fetge, el gen-diana de la leptina és un altre, però les conseqüències són molt similars. En aquest teixit, un augment de leptina fa que disminueixi l'expressió de la SCD1 (stearyl co A reductasa 1) i això fa que augmenti la taxa metabòlica i el fetge emmagatzemi menys greix. Aquests estudis són importants i atribueixen un nou paper a la leptina, que a més d'hormona anti-obesitat es considera també com un regulador metabòlic.

### I en humans què hi ha de la leptina?

En primer lloc, és clar que existeix leptina circulant així com receptors a l'hipotàlem i a diferents teixits, i que, a més, la producció i alliberament d'aquesta hormona pel teixit adipós està també regulada per altres hormones, segons l'edat, el sexe, l'exercici físic etc. Tot i això, s'han descrit pocs casos d'obesitat en humans deguda o bé a mutacions del gen de la leptina o bé del gen que codifica pel receptor de la leptina. En els pocs casos descrits de manca de producció de leptina, els individus afectats presenten obesitat mòrbida ja des dels primers anys de vida i l'administració de l'hormona fa que aquests nens superin l'obesitat. No obstant això, en la major part d'obesos els nivells de leptina són normals o alts, en algun d'ells podria estar afectada la via de senyalització cerebral però en la gran majoria els mals hàbits nutricionals i el sedentarisme poden ser els factors desencadenants més importants.

Evidentment, encara fa falta molta recerca per resoldre el complex problema de l'obesitat en els humans. La investigació continua per part d'importants grups de recerca, tant en Universitats públiques com en laboratoris privats que busquen molècules-diana (com és el cas de la leptina i el seu receptor) de drogues i fàrmacs amb un important potencial anti-obesitat.