

15 DE ABRIL DE 00

## Dilucidando los efectos de la leptina

Utilizando una tecnología de chips de genes una herramienta poderosa para analizar los patrones de expresión de miles de genes al mismo tiempo los investigadores han identificado una variedad de genes que son regulados específicamente por la hormona leptina.

La leptina es producida por el tejido adiposo y secretada a la circulación sanguínea, por donde viaja hasta el cerebro y otros tejidos, causando pérdida de grasa y disminución del apetito. El identificar los genes regulados por la leptina mejorará el conocimiento sobre cómo la leptina causa sus efectos sobre el peso y el apetito, y también puede ofrecer nuevos objetivos para el diseño de drogas que estimulen la pérdida de peso.

---

"Pudimos encontrar por lo menos media docena de nítidos grupos de genes que fueron regulados específicamente por leptina y que no fueron regulados, de la misma manera, por la restricción de alimento", dijo el investigador del HHMI, Jeffrey M. Friedman"

---

Desde el descubrimiento de la leptina en 1994, muchos han tenido la esperanza de que la hormona provea de un tratamiento prometedor para la pérdida de peso en seres humanos. Los estudios de los efectos reductores del peso de la hormona, en seres humanos, están en curso, pero los investigadores todavía tienen mucho por recorrer antes de comprender completamente cómo la hormona afecta al cerebro y a otros tejidos.

En los experimentos descritos en el número del 15 de abril, de la revista *Genes & Development*, Jeffrey M. Friedman, un investigador del HHMI en la Universidad Rockefeller, y los colegas Alexander Soukas, Paul Cohen y

Nicholas D. Socci de la Rockefeller, informan que están comenzando a sondear el programa genético orquestado por la leptina para inducir la pérdida de peso.

"Sabíamos que un animal que recibe leptina come menos y pierde grasa", dijo Friedman. "Y dado que la restricción en el consumo de comida también causa adelgazamiento, teníamos motivos para creer que las dos respuestas de pérdida peso eran muy diferentes". Por ejemplo, dijo Friedman, la leptina activa la pérdida de peso actuando sólo sobre las reservas de grasa, mientras que la restricción de alimento le quita al cuerpo tanto grasa como músculo. Además, dijo, un ser humano o un animal sometido a una dieta compensa la disminución del consumo de calorías con la disminución del gasto energético, mientras que el tratamiento con la leptina no muestra ningún efecto de insuficiencia de energía. Sin embargo, hasta este momento, nadie había explorado detalladamente la base molecular de tales diferencias, dijo Friedman.

Al estudiar ratones normales y una cepa mutante de ratones que no pueden producir leptina, los investigadores buscaron diferencias en los patrones de expresión génica, relacionados ya sea con la administración de leptina o con la restricción calórica.

Después de administrar leptina o de restringir el consumo de comida en los dos grupos de ratones, los investigadores analizaron la expresión génica en los ratones, al extraer el ARN mensajero de sus células adiposas. Los niveles del ARN mensajero reflejan los niveles de expresión de diversos genes. Aplicaron estos ARN mensajeros recolectados a una serie de "microarreglos de oligonucleótidos", popularmente conocidos como chips de genes. Cada clase de ARN mensajero "encontró" y se adhirió a su gen correspondiente en el chip de genes. Moléculas indicadoras revelaron el nivel de ARN presente, mostrando los niveles de la expresión de centenares de genes que están relacionados con el tejido adiposo.

Analizando los datos de muchos experimentos semejantes con los ratones, los científicos pudieron agrupar los genes expresados en grupos que parecían comportarse de forma semejante aumentando o disminuyendo conjuntamente su expresión al someter a los ratones a diversos tipos de tratamiento de leptina o a la restricción de alimento.

"Pudimos encontrar por lo menos media docena de nítidos grupos de genes que fueron regulados específicamente por leptina y que no fueron regulados, de la misma manera, por la restricción de alimento", dijo Friedman. "De esta manera, la leptina está haciendo mucho más que simplemente llevar a la

restricción en el consumo de comida".

El descubrimiento de estos genes regulados por leptina permite vislumbrar la maquinaria metabólica compleja que es controlada por la leptina.

"Podríamos inferir eso para cada uno de los grupos de genes que se comportan de forma semejante en respuesta a la leptina y que existe un cierto elemento regulador de unificación", dijo Friedman.

De hecho, dijo, su grupo ha descubierto evidencias de tal elemento regulador, descubriendo que un grupo de genes es regulado por una proteína llamada SREBP-1, que regula a muchos de los genes que controlan la síntesis de los ácidos grasos.

"Este descubrimiento nos dice que ahora necesitamos explorar cómo la leptina altera los efectos de SREBP-1", dijo Friedman. "Es también una especie de prueba del precepto, lo que sugiere que hay otros mecanismos importantes que regulan a los genes presentes en los otros grupos regulados por la leptina".

"Ahora podemos continuar con el intento de ensamblar los diversos elementos reguladores de estas respuestas relacionadas con la leptina", dijo.

Los nuevos resultados también abren un camino prometedor para entender la complejidad de los efectos de la leptina sobre los diversos tejidos del cuerpo, dijo Friedman. Aunque los investigadores saben que la leptina es producida por las células adiposas y que suprime el apetito al afectar el hipotálamo, la hormona también podría activar cambios metabólicos en el tejido adiposo y en otros tejidos. El aprender cómo los cambios en la regulación génica conducen a estos efectos es una meta de los futuros estudios en el laboratorio de Friedman.

"Podemos comenzar a sondear desde donde provienen estas señales reguladoras, suprimiendo específicamente a los receptores para leptina, presentes en diferentes tejidos tales como el cerebro o el hígado, o incluso el mismo tejido adiposo y estudiando los efectos que resultan de la expresión génica", dijo.

En conclusión, dijo Friedman, si la hormona se convierte alguna vez en una base para el tratamiento clínico de la obesidad, en seres humanos, será necesaria una mejor comprensión de la maquinaria relacionada con la leptina.

"Estos estudios ponen en claro que la leptina produce un muy complicado conjunto de efectos sobre el cuerpo, y tenemos mucho más que aprender sobre ellos", dijo.