

ALSO OF INTEREST

Mutations in a Leptin Receptor  
Cause Obesity in Mice

Investigación identifica una  
enzima involucrada en el  
almacenamiento de grasas

Mapeo del circuito cerebral de  
ingesta de alimentos

---

## Obesidad: puede depender de tus conexiones nerviosas

---

*2 de abril de 2004*— Nuevos estudios realizados por investigadores del Instituto Médico Howard Hughes, en la Universidad de Rockefeller, demuestran que la hormona reguladora del apetito llamada leptina causa una reorganización de patrones de conexiones nerviosas en áreas del cerebro que regulan el comportamiento de alimentación.

El descubrimiento es otra pista importante sobre la forma en la que la leptina ejerce sus efectos sobre el cerebro para causar disminución en la ingesta de alimentos y aumento en el gasto energético, dijeron los investigadores. La investigación también sugiere que la variabilidad natural en los “diagramas de patrones de conexiones” de los circuitos nerviosos de alimentación de los individuos podría influir en que una persona sea obesa o delgada.

El equipo de investigación, que fue conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Jeffrey M. Friedman, quien se encuentra en Rockefeller, y Tamas L. Horvath, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, publicó sus resultados en el número del 2 de abril de 2004, de la revista *Science*.

Friedman y sus colegas descubrieron la leptina en 1994. También demostraron que es producida por el tejido adiposo y secretada a la circulación sanguínea, donde viaja al cerebro y a otros tejidos, causando pérdida de grasa y reducción del apetito. En el cerebro, la leptina afecta la ingesta de alimentos al actuar sobre distintas clases de neuronas del hipotálamo que expresan el receptor para la leptina.

La leptina disminuye la alimentación y el depósito de grasas al actuar sobre dos tipos de neuronas. La leptina suprime la actividad de las neuronas neuropéptido Y (NPY) y mejora la actividad de las neuronas proopiomelanocortina (POMC). De modo inverso, la ausencia de leptina aumenta la alimentación y el depósito de grasas al excitar las neuronas NPY y suprimir la actividad de las neuronas POMC.

A pesar de que se había deducido la acción de estos dos tipos de neuronas, dijo Friedman, no había ningún estudio directo que explorara el mecanismo específico por el cual la leptina afectaba a las neuronas.

“Existen varias formas teóricas por las cuales una molécula tal como la leptina podría modular la actividad de las neuronas”, dijo Friedman. “Y estoy seguro que lo que sucede es que la leptina puede actuar de muchas formas distintas. Pero lo que hemos descubierto es una modalidad de acción particularmente sorprendente que no era lo que inicialmente hubiéramos sospechado sería lo más probable”.

El problema principal al estudiar en detalle la acción de la leptina en las neuronas NPY y POMC consistía en distinguir los dos tipos de neuronas, dijo Friedman. “Si sólo se observa una región del cerebro, no se puede distinguir una neurona de otra”, dijo. “Y en este caso, en una región del cerebro había neuronas que se pensaba estimulan el apetito justo al lado de las que se creía que lo inhibían”.

La solución, dijo Friedman, consistió en diseñar genéticamente ratones para que tuvieran neuronas NPY y POMC de forma tal que cada una expresara una versión distintiva de una proteína fluorescente verde. Estas proteínas fluorescentes iluminaron literalmente el camino para que los científicos realizaran estudios detallados de la acción de la leptina sobre los dos tipos neuronales.

Los investigadores generaron ratones normales y deficientes en la producción de leptina -ratones llamados *ob/ob*- que contenían neuro-

nas marcadas fluorescentemente. Entonces compararon las neuronas en las dos cepas de ratones.

Uno de los coautores principales del artículo de *Science* -Aaron G. Roseberry del laboratorio de Friedman- comparó las características electrofisiológicas de los dos tipos de neuronas, en ratones normales y *ob/ob*. Estos estudios revelaron la actividad relativa de los dos tipos de neuronas en las dos cepas de ratón.

Otro coautor principal -Shirly Pinto del laboratorio de Friedman- trabajó con Horvath para realizar estudios comparativos de microscopia de las neuronas marcadas en las dos cepas de ratones. Estos estudios revelaron los números relativos de conexiones neuronales excitatorias e inhibitorias en los dos tipos de ratones.

Ambos grupos de estudios revelaron que la leptina actuaba directamente para reorganizar los patrones de conexiones nerviosas del circuito de alimentación neuronal en los cerebros de ratones, específicamente suprimiendo las neuronas NPY y excitando las neuronas POMC.

Los investigadores también encontraron que la administración de leptina a los ratones *ob/ob* deficientes en leptina producía cambios en las conexiones neuronales -y en su actividad eléctrica- para imitar las conexiones de los ratones normales. Los cambios neuronales precedían a los cambios comportamentales en los ratones *ob/ob*. Esto es significativo, según Friedman, porque sugiere una relación de causa y efecto entre la reorganización de patrones de conexiones nerviosas y el comportamiento de alimentación.

Además, cuando los investigadores probaron los efectos de la grelina, otro péptido que estimula el apetito, sobre los dos tipos de neuronas de animales normales, también observaron una disminución de conexiones excitatorias con las neuronas POMC. “En conjunto, los resultados con leptina y grelina sugieren que los descubrimientos de

esta reorganización de patrones de conexiones nerviosas son generales”, dijo Friedman.

“En general, estos resultados comienzan a sugerir que el diagrama de patrones de conexiones nerviosas del circuito de alimentación es altamente dinámico”, dijo Friedman. “Y al menos hacen que nos preguntemos en qué medida el diagrama de patrones de conexiones nerviosas de estos circuitos neuronales es diferente entre personas obesas y delgadas”.

“Si supiéramos que el circuito básico que controla la alimentación tiene patrones de conexiones nerviosas diferentes en distintas personas, esto podría cambiar la percepción pública sobre las causas de la obesidad”, dijo Friedman. “Algunas personas podrían tener un impulso más potente para comer y para pesar más que otras. Y podría significar que factores conscientes no pueden explicar completamente la forma en la que una persona come”.

Tales resultados también podrían contribuir con el tiempo a una comprensión más amplia de por qué la administración de leptina puede reducir el peso en algunas personas y animales obesos, pero no en otros. La respuesta variable a la leptina sugiere que algunos individuos son obesos porque son resistentes a la leptina. Avances sobre la forma en la que la leptina funciona en el cerebro podría llevar a una mejor comprensión de la resistencia a la leptina y de la obesidad, y podría conducir en última instancia a nuevas formas de combatir la obesidad, dijo Friedman.