

manera importante en la aparición y desarrollo de enfermedades. La estrecha relación entre las enfermedades autoinmunes y la epigenética está ampliamente documentada; sin embargo, en vista de que los seres humanos estamos expuestos a una gran cantidad de factores que puede contribuir de manera dramática en nuestra salud, investigaciones que involucren como estos factores pueden modificar el panorama epigenético, podrían tener un gran impacto en la generación de conocimiento que ayude a explicar el riesgo y progresión de estas enfermedades para implementar estrategias que permitan dar un tratamiento adecuado aumentando la calidad de vida de quién las padece.

## Referencias

- Generalì, E., Ceribelli, A., Stazi, M. A., & Selmi, C. (2017). Lessons learned from twins in autoimmune and chronic inflammatory diseases. *Journal of autoimmunity*, 83, 51-61.
- Gregersen, P. K. (1993). Discordance for autoimmunity in monozygotic twins. Are "identical" twins really identical?. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 36(9), 1185-1192.
- Howell, M., & Shepherd, M. (2018). The immune system. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 19(10), 575-578.
- Jadue, A. N & González, A. I. (2012). Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 464-472.
- Klein, K., Maciejewska-Rodrigues, H., Gay, S., & Jungel, A. (2017). The Role of Epigenetics in Autoimmune Disorders. In *Handbook of Epigenetics* (pp. 535-551). Academic Press.
- Koike, H., Chiba, A., & Katsuno, M. (2021). Emerging Infection, Vaccination, and Guillain-Barré Syndrome: A Review. *Neurology and Therapy*. 2021,1-15.
- Lian, X., Xiao, R., Hu, X., Kanekura, T., Jiang, H., Li, Y., ... & Lu, Q. (2012). DNA demethylation of CD40L in CD4+ T cells from women with systemic sclerosis: a possible explanation for female susceptibility. *Arthritis & Rheumatism*, 64(7), 2338-2345.
- Liao, J., Liang, G., Xie, S., Zhao, H., Zuo, X., Li, F., ... & Lu, Q. (2012). CD40L demethylation in CD4+ T cells from women with rheumatoid arthritis. *Clinical immunology*, 145(1), 13-18.
- Long, H., Yin, H., Wang, L., & Lu, Q. (2018). The Epigenetics of Autoimmunity: An Overview. In *The Epigenetics of Autoimmunity* (pp. 1-23). Academic Press.
- Martín, D. D., Cantera, M. Ú., Suárez, A. L., & de Mon Soto, M. Á. (2017). Respuesta inmune innata y sus implicaciones fisiopatológicas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(24), 1388-1397.
- Mazzone, R., Zwergel, C., Artico, M., Taurone, S., Ralli, M., Greco, A., & Mai, A. (2019). The emerging role of epigenetics in human autoimmune disorders. *Clinical epigenetics*, 11(1), 1-15.
- Netea, M. G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L. B., Chavakis, T., Divangahi, M., Fuchs, E., ... & Latz, E. (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 375-388.
- Pelz, B. J., & Wechsler, J. B. (2019). Overview of Basic Immunology. In *Allergy and Sleep* (pp. 17-30). Springer, Cham.
- Theofilopoulos, A. N., Kono, D. H., & Baccala, R. (2017). The multiple pathways to autoimmunity. *Nature immunology*, 18(7), 716.
- Treiber, T., Treiber, N., & Meister, G. (2019). Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(1), 5-20.
- Tsokos G.C. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-21.
- Tsokos, G. C. (2020). Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nature immunology*, 21(6), 605-614.
- Wang, L., Wang, F. S., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of internal medicine*, 278(4), 369-395.
- Wu, H., & Lu, Q. (2019). Epigenetics. In *Mosaic of Autoimmunity* (pp. 105-114). Academic Press.
- Xiang, Z., Yang, Y., Chang, C., & Lu, Q. (2017). The epigenetic mechanism for discordance of autoimmunity in monozygotic twins. *Journal of autoimmunity*, 83, 43-50.
- Yamauchi, T., & Moroishi, T. (2019). Hippo pathway in mammalian adaptive immune system. *Cells*, 8(5), 398.
- Yang, S. H., Gao, C. Y., Li, L., Chang, C., Leung, P. S., Gershwin, M. E., & Lian, Z. X. (2018). The molecular basis of immune regulation in autoimmunity. *Clinical Science*, 132(1), 43-67.
- Zhang, L., Wu, H., Zhao, M., Chang, C., & Lu, Q. (2020). Clinical significance of miRNAs in autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 109, 102438.
- Zhao, M., Wang, Z., Yung, S., & Lu, Q. (2015). Epigenetic dynamics in immunity and autoimmunity. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 67, 65-74.
- Zulet, M. I., Fontes, L. P., Blanco, T. A., Bescos, F. L., & Iriarte, M. M. (2017). Epigenetic changes in neurology: DNA methylation in multiple sclerosis. *Neurología (English Edition)*, 32(7), 463-468.

• Enviado: febrero 04, 2021 • Aceptado: julio 26, 2021

# El receptor LEPRB y su relación con la resistencia a la leptina y a la obesidad

Jennifer Solórzano Mondragón<sup>1</sup>, Karen Trujillo Canales<sup>1</sup> y Martha Isabel Lara Padilla<sup>2</sup>.

Facultad de Nutrición, Universidad de Morelia. 2. Facultad de Salud Pública y Enfermería, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Mich., México.

Contacto: jen\_cani202@hotmail.com

**Resumen.** La leptina es una hormona sintetizada por el tejido adiposo, codificada por el gen LEP. La relación de esta hormona con la obesidad, se debe a su principal función del aumento de saciedad y del gasto energético. Los niveles elevados de leptina, algún defecto en el receptor (LEPRb), o transporte, pueden provocar resistencia a la leptina, disminuyendo la saciedad y dando como consecuencia la obesidad.

**Palabras clave:** leptina, obesidad, resistencia a la leptina, receptor LEPRB.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad se define como una "enfermedad crónica inflamatoria que resulta en aumento de la masa del tejido adiposo" (Garvey, et al., 2016). Su fisiopatología es multifactorial (genética, vida sedentaria, dieta hipercalórica).

La leptina es una hormona producida por el tejido adiposo que actúa inhibiendo el apetito y, a su vez es la encargada de aumentar el gasto de energía corporal (Madeira, et al., 2017). Los valores de leptina son directamente proporcionales a la cantidad de tejido adiposo, en la obesidad se produce una hiperleptinemia (niveles elevados de leptina) ocasionando una resistencia a la leptina.

### Leptina y obesidad

La leptina (del griego leptos-, delgado) es una hormona peptídica de 167

aminoácidos codificada por el gen LEP (7q31.3) se sintetiza y secreta por el tejido adiposo, placenta, estómago, glándula mamaria, testículos, entre otros. Actúa en la regulación del peso corporal a través del receptor de leptina LEPRB. Es relacionada con la obesidad de inicio temprano. (Araújo, 2012;Olza, 2017).

Los niveles de leptina varían desde 1-15 ng/ml en individuos sanos y de 40-100 ng/ml en individuos obesos (Solano, et al.,2009). La acción de esta hormona comienza en el hipotálamo (núcleo-arcuato). Produciendo la cascada de señales que inhiben a los neuropéptidos orexigénicos y favorecen la oxidación de ácidos grasos (ver figura 1).

### LEPRb

Existen 6 isoformas del receptor LEPR nombradas de manera alfabética LEPRa hasta LEPRf, presentan diferencias en longitud, corte y empalme del ARN mensajero (Solano, et al., 2009).

Las isoformas cortas (LEPRa y LEPRc) son responsables del transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica (BHE), mientras que la isoforma larga (LEPRb) es responsable de las acciones de la hormona (ver figura 2). LEPRb se expresa en todo el SNC, especialmente en el hipotálamo, donde regula la homeostasis energética (reducción del apetito y aumento del gasto energético) y ejerce sus funciones neuroendocrinas (Araujo, et al., 2014). Si el receptor situado en el hipotálamo está dañado o truncado, ocasionará que la hormona no empalme con dicho receptor, impidiendo que se logre la disminución de apetito y, se secretará más leptina para cubrir esta necesidad, produciendo un aumento de la hormona circulante, saturando los receptores llevándolos a una resistencia a la leptina que a su vez hará más difícil alcanzar la saciedad.

### Resistencia a la leptina

La resistencia a la leptina se define como “un estado de obesidad donde la hiperleptinemia (exceso de leptina), o la capacidad de respuesta a esta hormona está disminuida”. La detección de resistencia a la leptina se realiza con un estudio clínico para medir la cantidad de leptina circulante en sangre: los valores para un IMC normal son de 1-15ng/ml (Olza, 2017; Solano, 2009).



Figura 1. LEPTINA Y OBESIDAD. AGRP proteína agoutí, NPY neuropéptido Y, α-Msh, hormona estimulante de melanocitos.

Entre los mecanismos implicados en la resistencia a la leptina se encuentran defectos en el transporte a través de la barrera hematoencefálica, provocando concentraciones bajas de leptina en el líquido cefalorraquídeo a la existente en sangre, (De Oliveira et al., 2013). También se ven implicadas diversas proteínas de la cascada de señalización iniciada por la unión de la leptina al receptor LEPRb, se determina la dimerización y la activación de JAK2 (janus kinase 2) a su dominio citoplasmático, posteriormente JAK2 fosforila residuos de tirosina de LEPRb y desencadena el reclutamiento de proteínas necesarias para la transducción de señales, como STAT3, que se une a sitios específicos del ADN y es regulada por la PTP1b (tirosina-fosfatasa-1b), realizando una modulación positiva y negativa respectivamente. (Goldenberg, et al., 2014).

Algunas características de la resistencia a la leptina son; exceso de grasa abdominal, inflamación crónica, exceso de ácidos grasos libres circulantes que provocan un estado proinflamatorio crónico, asociado con la infiltración de tejido adiposo por los macrófagos que segregan citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa TNF-α, IL-interleucinas 1β e IL-6), que a su vez estimulan a los adipocitos para secretar más leptina y citoquinas proinflamatorias (Londoño, et al., 2017).

### Leptina en tratamiento de obesidad

Una de las mayores expectativas del descubrimiento del papel de la leptina en

la obesidad, fue la posibilidad de utilizar esta hormona como tratamiento en pacientes con obesidad; quienes presentan concentraciones elevadas de leptina plasmática y no responden al tratamiento con leptina recombinante en términos de efectos anorexígenos, reducción del peso corporal y control glucémico, debido a la resistencia a la leptina. (Araújo, et al., 2014).

### Conclusión

Con los datos revisados en este artículo se llegó a dos principales conclusiones.

En primer lugar, el receptor LEPRb podría ser usado con fines terapéuticos en la resistencia a la leptina, ya que el principal problema en dicha condición es la falta de acoplamiento de leptina con el receptor dando como resultado falta de saciedad. Es por esto, que es importante realizar estudios que demuestren esta teoría ya que de ser acertada podría ser usado en el abordaje de la obesidad fomentando la pérdida de peso en los pacientes.

Por último es necesario comenzar a realizar estudios de resistencia a la leptina a los pacientes que, bajo tratamiento nutricional no logran una pérdida de peso debido a que no controlan sus ingesta de alimentos y, presentan exceso de grasa abdominal, inflamación crónica y exceso de ácidos grasos libres circulantes ya que podrían estar presentando esta condición.

## Bibliografía

- Araújo-Vilar, D., Guillín-Amarelle, C., Sánchez-Iglesias, S., Castro, A., & F.Casanueva, F. (2014). Uso terapéutico de la leptina recombinante humana. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 27-42.
- Ana Bertha Pérez Lizaur, Berenice Palacios Gonzales, Ana Laura Castro Becerra, Isabel Flores Galicia. (2014) «Sistema mexicano de alimentos equivalentes» fomento de nutrición y salud. Cuarta edición.
- De Oliveira, Cerda, Vecchia Genvigir, Ferraz Sampaio, Armaganijan, Silveira Bernik, y otros. "Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals." *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2013: 9-57.
- E. L. Rosado, J. B. Monteiro, V. Chaia, & M. F. do Lago. (2006). Efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad e influencia de la dieta en la secreción y acción de la hormona. *Nutrición Hospitalaria*, 686-693.
- Eugenia Ulloa, D., Armeno, M., & Mazza, C. (2017). OBESIDAD MONOGENICA. *Medicina Infantil*, 294-302.
- Garvey, W. T., Mechanick, J. I., & Einhorn, D. (2016). La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Estadounidense de Endocrinología 2014 marco avanzado para un nuevo diagnóstico de la obesidad como enfermedad crónica. HHS Public Access, 977-989.
- Goldenberg, D., Santos, J. L., Hodgson, M. I., & Cortés, V. (2014). Nuevas proyecciones fisiológicas, patológicas y terapéuticas de la leptina. *Med Chile*, 738-747.
- Hernández-Salaza, E., Gómez-García, A., Martínez-Abu, E., & González-Ortiz, M. (2006). Efecto de la administración oral de zinc sobre sensibilidad a la insulina y niveles séricos de leptina y andrógenos en hombres con obesidad. *Méd. Chile*, 279-284.
- Lewandowski P, Morton G, Sanigorski A, de Silva A, Zimmet P, Collier GR. Leptin resistance in a polygenic, hyperleptinemic animal model of obesity and NIDDM: *Psammomys obesus*. *Int J Obes* 1999; 23 (1): 83-9.
- Londoño-Lemos, M. E. (2017). Aproximaciones farmacológicas para el tratamiento de la obesidad. *Colomb. Cienc. Quím. Farm*, 71-127.
- Madeira, I., Bordallo, M. A., Rodrigues, N. C., Carvalho, C., Gazolla, F., Collett-Solberg, P., y otros. (2017). Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children. *Nutrición Hospitalaria*, 7-13.
- Mercedes Elvira Gonzales Hita, K. G. (diciembre de 2006). Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Medigraphic*, 8(3), 191-199.
- Solano, Baron, Portillo y Fajardo de B. «leptina e insulina sérica en adultos con sobrepeso y obesos en régimen hipocalórico con alto contenido de carbohidratos complejos.» *Revista Chilena Nutrición*, 2009: 129-135.
- Valladares, M., Obregón, A. M., Weisstau, G., Burrows, R., Patiño, A., Hourriola, J., & Santos, J. L. (2015). Asociación entre la conducta alimentaria y polimorfismos genéticos de la leptina y su receptor en niños obesos chilenos. *Nutrición Hospitalaria*, 1044-1051.
- Xiomara Clavijo, B., Xiomara Rivera, K., Villarreal, S. A., & Moscoso, J. (2017). Leptina como indicador hormonal de obesidad en niños y adolescentes. *BIOCIENCIAS*, 9-21.

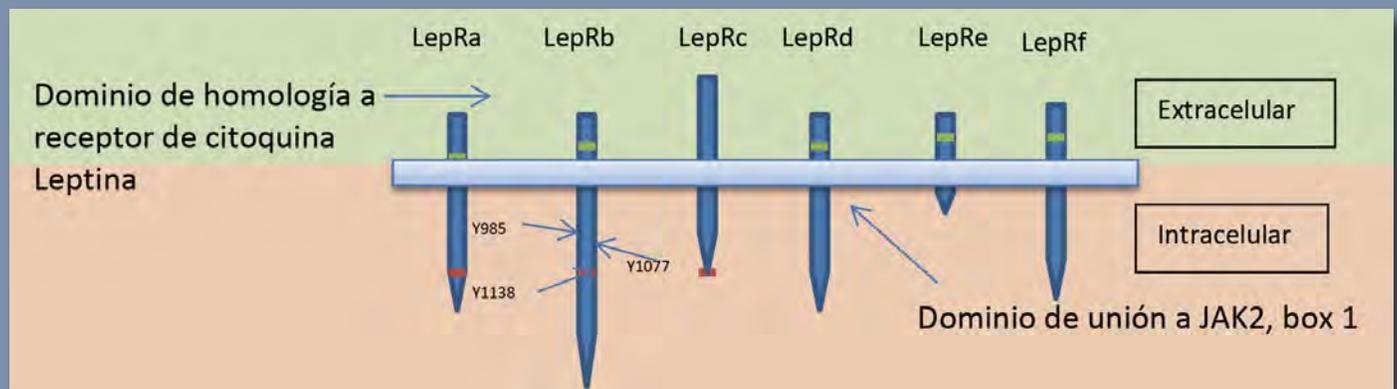


Figura 2: Las isoformas del receptor de leptina, comparten los dominios extracelular y transmembrana, la isoforma lepre, carece del dominio transmembrana y se encuentra soluble en la circulación. leprb es la isoforma más larga y es la única que tiene los elementos estructurales necesarios para la activación de cascadas de señalización intracelular, en particular los residuos tirosina (Y) 985, 1077 y 1138, esenciales para la interacción con otras proteínas intracelulares Gen codificador de leptina (LEPR). (Goldenberg, et al., 2014).

• Enviado: abril 14, 2021 • Aceptado: septiembre 09, 2021

# ¡Lo que debes saber del ácido elálgico!

Kristal Ruiz-Pompa y Juan Carlos González-Hernández

Instituto Tecnológico de Morelia / Tecnológico Nacional de México. Morelia, Mich., México.  
Contacto: [juan.gh@morelia.tecnm.mx](mailto:juan.gh@morelia.tecnm.mx)

**Resumen.** En el presente artículo se mencionan las características del ácido elálgico, algunas propiedades y donde podemos encontrarlos tanto en la naturaleza como en la síntesis a nivel biorreactor. El ácido elálgico tiene efectos sobre el tratamiento en personas que padecen diabetes puesto que la molécula es similar a la insulina y actúa sobre los receptores pancreáticos de la misma manera, así como para la inhibición de algunos tipos de cáncer debido a su acción sobre los radicales libres del mismo. El ácido elálgico es el producto de degradación de los elagitaninos los cuales se encuentran presentes en diversos frutos, entre ellos destacan las frutillas. El método de obtención del ácido es mediante la degradación enzimática en bioprocesos. Actualmente se estudia el efecto de las enzimas tanasa y  $\beta$ -glucosidasa sobre la degradación de los elagitaninos presentes en la fresa para la producción de ácido elálgico.

**Palabras clave:** hongos, levaduras no-convencionales, fenoles, enzimas, hidrólisis.

**¿Qué son los Taninos? Están más cerca de lo que te imaginas.**

Los taninos son polifenoles que podemos encontrar en la naturaleza y son uno de los cuatro constituyentes más abundantes en las plantas después de la celulosa, hemicelulosa y lignina. Están presentes en los tallos, hojas, cortezas, troncos y raíces (Lekha et al., 1997). Los taninos son un compuesto derivado como metabolito secundario de las plantas los cuales les confieren protección contra ataque de microorganismos. Provocan un