

## LEPTINA Y HUESO: MECANISMOS MOLECULARES DE LA INTERACCIÓN LEPTINA-OSTEOBLASTO

J.M. QUESADA GÓMEZ

UNIDAD DE METABOLISMO MINERAL. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA. ESPAÑA.

La leptina es una hormona polipeptídica de 116 aminoácidos y 14 kD, producida principalmente por las células del tejido adiposo blanco. Además de su conocido papel anorexígeno vía sistema nervioso central (SNC), y sobre el adipocito regulando el balance energético, la leptina tiene receptores distribuidos por múltiples tejidos y células del organismo, donde modula diversos ejes endocrinos, actúa sobre el desarrollo sexual, la reproducción, función gastrointestinal, activación simpática, modula la hematopoyesis, la inmunidad y estimula el desarrollo de células pulmonares, y la angiogénesis. Estas acciones pleiotrópicas de la leptina se producen sobre tejidos periféricos directamente o a través de un mecanismo central, involucrando un sistema de señalización mediante el sistema nervioso simpático.

También se han descrito acciones de la leptina sobre el hueso, donde la leptina también ejerce sus acciones mediante dos mecanismos alternativos: uno periférico, directo, estimulante de la formación y crecimiento óseo que inhibe la resorción ósea y otro central, indirecto a nivel hipotalámico, que inhibe la formación ósea y probablemente también la resorción ósea.

**PALABRAS CLAVE:** resorción ósea, formación ósea, células estromales de la médula ósea (MSC), osteoblastos, adipocitos, condroblastos, ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$  (RANK-L), osteoprotegerina, factor de crecimiento insulínico (IGF-I), densidad mineral ósea, neuropéptido Y, bloqueadores beta.

Leptin is a polypeptide hormone having 116 amino acids and 14 kD, mainly produced by the white adipose tissue cells. Besides its known anorexigenic role via the SNC and on the adipocyte, regulating the energetic balance, leptin has receptors distributed through multiple tissues and cells of the organism, where it modulates different endocrine axes, acts on sexual development, reproduction, gastrointestinal function, sympathetic activation, modulates hematopoiesis, immunity and stimulates the development of pulmonary cells, and angiogenesis. These pleiotropic actions of leptin are produced on peripheral tissues directly or through a central mechanism, involving a signalling system through the sympathetic nervous system. Actions of leptin have also been described on the bone, where leptin also exerts its actions by two alternative mechanisms: one peripheral, direct, stimulant of bone formation and growth and inhibiting bone resorption and another central, indirect on the hypothalamic level that inhibits bone formation and probably also bone resorption.

**KEY WORDS:** bone resorption, bone formation, bone marrow stromal cells (MSC), osteoblasts, adipocytes, chondroblast, receptor activator of nuclear factor  $\kappa\beta$  ligand (RANK-L), osteoprotegerin, insulin growth factor (IGF-I), bone mineral density, neuropeptide Y,  $\beta$  blockers.

«Deberíamos simplificar todas las cosas lo más posible, pero no más».

Albert Einstein.  
El Mundo como yo lo veo, 1949.

La delgadez, independientemente de su causa, constituye un factor de riesgo de osteoporosis<sup>1</sup>, mientras que la obesidad ejerce efectos protectores del esqueleto y constituye la condición excepcional donde la obesidad ejerce un papel protector sobre el organismo<sup>2-6</sup>. Esta acción protectora se relaciona con la masa grasa, de hecho en las mujeres se ha descrito una correlación positiva entre ella y la densidad mineral ósea (DMO)<sup>7-9</sup>. Tras la menopausia, un mayor índice de masa corporal se asocia con una menor pérdida de masa ósea<sup>10,11</sup>, mientras que la disminución de la

masa grasa aumenta el riesgo de fracturas en los ancianos<sup>12</sup>.

Este importante papel protector de la masa grasa sobre la masa ósea no depende tan sólo del estrés del sobrepeso sobre el hueso, potente y conocido estímulo osteogénico, sino más bien de otros factores hormonales<sup>9</sup>. Un importante y potente factor de mantenimiento de la masa ósea tras la menopausia lo constituye la aromatización de andrógenos a estrógenos, y la síntesis de estrógenos por el tejido adiposo, lo que unido a la disminución de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) representa una gran fuente de estrógenos tras la menopausia<sup>13</sup>.

La insulina tiene efectos mitogénicos sobre los osteoblastos, por lo que se pensó que podría contribuir a la mayor DMO en pacientes obesas<sup>14</sup>; sin embargo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y niveles circulantes de insulina, se ha encontrado masa ósea alta, baja y normal<sup>15</sup>.

Recientemente, se ha concedido una gran atención a la leptina como posible factor mediador de la osteogénesis aumentada en los obesos.

La leptina es una hormona polipeptídica de 116 aminoácidos y 14 kD, producida principalmente por las células del tejido adiposo blanco, descubierta en 1994<sup>16</sup>, y que ha despertado el interés de muchos investigadores por su gran cantidad de interesantes acciones, en ocasiones antagónicas, en el organismo. Inicialmente, se describió que estaba relacionada con el gen de la obesidad e involucrada con la saciedad y el balance energético y se la propuso como factor anti-obesidad mediante un papel que ligaba el adipocito con el hipotálamo<sup>16</sup>. La leptina es una hormona decisiva en la regulación de la ingesta, así como del peso corporal tanto en animales como en seres humanos, de hecho en numerosos estudios se encuentra una correlación positiva entre leptina y masa grasa<sup>17</sup>. A través de esa vía se vislumbró la posibilidad de que esta hormona pudiera tener un papel destacado en el metabolismo óseo.

La leptina, además de su conocido efecto anorexígeno vía sistema nervioso central (SNC), y sobre el adipocito regulando el balance energético<sup>18,19</sup> tiene receptores en otros tejidos periféricos como gónadas, adre-

Correspondencia: J.M. Quesada.  
Unidad de Metabolismo Mineral.  
Hospital Universitario Reina Sofía.  
Avda. Menéndez Pidal s/n  
14004 Córdoba.

nales, páncreas, vasos sanguíneos, tejido hematopoyético, células inmunes, musculares y óseas<sup>19</sup>, donde modula diversos ejes endocrinos, actúa en el desarrollo sexual, la reproducción, función gastrointestinal, activación simpática, ejerce como factor de crecimiento sobre precursores de la hematopoyesis e inmunidad estimulando el desarrollo de células pulmonares y la angiogénesis por su acción sobre las células endoteliales vasculares y más recientemente sobre el hueso<sup>20-22</sup>.

Este conjunto de acciones pleiotrópicas de la leptina son debidas a su capacidad de actuar directamente sobre los tejidos periféricos o vía mecanismo central, involucrando un sistema de señalización mediante el sistema nervioso simpático (SNS)<sup>20,21</sup>. Sobre la masa ósea, la leptina también parece ejercer sus acciones mediante dos mecanismos alternativos<sup>23,24</sup>: uno periférico, directo, estimulante de la formación, y crecimiento óseo<sup>25</sup> y otro central, indirecto a nivel hipotalámico que suprime la formación ósea<sup>26,27</sup>; muy recientemente, se ha descrito que el mecanismo hipotalámico indirecto de acción ósea de la leptina inhibe también la resorción ósea (fig. 1).

Por lo tanto, aunque en el momento actual no está bien definido si la leptina debe considerarse un factor anti-osteogénico o un factor anabolizante para la formación ósea,

tal vez para un entendimiento más exacto del papel de la leptina sobre el metabolismo mineral, éste debería considerarse dentro del amplio contexto del papel regulador de la leptina como reguladora de crecimiento, fertilidad y gasto energético<sup>28</sup>.

### EVIDENCIA DE EFECTO PERIFÉRICO DIRECTO Y POSITIVO DE LA LEPTINA SOBRE EL REMODELADO SEO

Las células estromales de la médula ósea (MSC) tienen una gran plasticidad para diferenciarse en osteoblastos, adipocitos, mioblastos y condroblastos<sup>29</sup>.

Recientemente se ha demostrado *in vitro* que las MSC poseen tanto la forma larga como corta del receptor de la leptina, la cual es capaz de activar los mecanismos de señalización adecuados para la diferenciación a osteoblastos e inhibición de diferenciación hacia adipocitos, y además estimula el desarrollo de precursores hematopoyéticos<sup>29-31</sup>.

Las isoformas del receptor de la leptina persisten en osteoblastos maduros<sup>31-33</sup> donde induce la proliferación y diferenciación de los mismos con síntesis de proteínas de la matriz ósea tales como el colágeno

tipo I, osteocalcina etc.<sup>30,31,34</sup>; Además, la leptina inhibe la apoptosis de los osteoblastos<sup>34</sup>, e incrementa la mineralización<sup>35,36</sup>. Todo ello en su conjunto promueve un importante incremento en la formación ósea, lo cual apoya el concepto de la leptina como agente anabólico óseo directo. Además de las acciones sobre los osteoblastos, hay evidencias consistentes de que la leptina regula directamente el desarrollo osteoclástico y modula la resorción ósea. La leptina, incluso a bajas concentraciones ( $\geq 10^{-11}$ ), inhibe la expresión del ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa\beta$  (RANK-L), además induce la producción de osteoprotegerina (OPG), (señuelo del RANK-L en su unión con el RANK en las células mononucleares precursoras de los osteoclastos) tanto en osteoclastos como en sus precursores estromales<sup>35,37,38</sup>. En consecuencia, la leptina inhibe la osteoclastogénesis<sup>37,38</sup>. Además la leptina inhibe en monocitos y linfocitos la expresión del antagonista del receptor de la interleucina 1<sup>39,40</sup>, lo que reduce el reclutamiento de osteoclastos en determinados estímulos como la deficiencia estrogénica.

Estos datos *in vitro* fueron confirmados por estudios de intervención *ex vivo*, que evaluaban los efectos de la acción de la administración periférica de leptina. Su administración a ratones ob/ob deficientes en la hormona producía un efecto estimulador sobre el hueso<sup>41</sup>, con un gran incremento en la formación de hueso cortical<sup>42</sup>. De hecho, la administración subcutánea de leptina a ratas era suficiente para prevenir más de la mitad de la pérdida de hueso y las alteraciones estructurales inducidas por la deficiencia estrogénica<sup>37</sup>, o inducidas por desuso en el modelo de suspensión de los ratones por la cola<sup>43</sup>; la leptina en ratones adultos y sexualmente maduros aumentaba la resistencia mecánica en un 27%<sup>41</sup>. Por tanto, los resultados *ex vivo*, avalaban que la leptina estimulaba la formación y disminuía la resorción ósea<sup>37,41,42,44</sup>.

Además, la leptina tiene receptores en condrocitos, en los que induce tanto la proliferación como la diferenciación<sup>35,36,45,46</sup>, estos efectos podrían ser directos o podrían estar mediados por el sistema del factor de crecimiento insulínico (IGF), mediante la regulación de la expresión del receptor de IGF-I. Además, la leptina es un

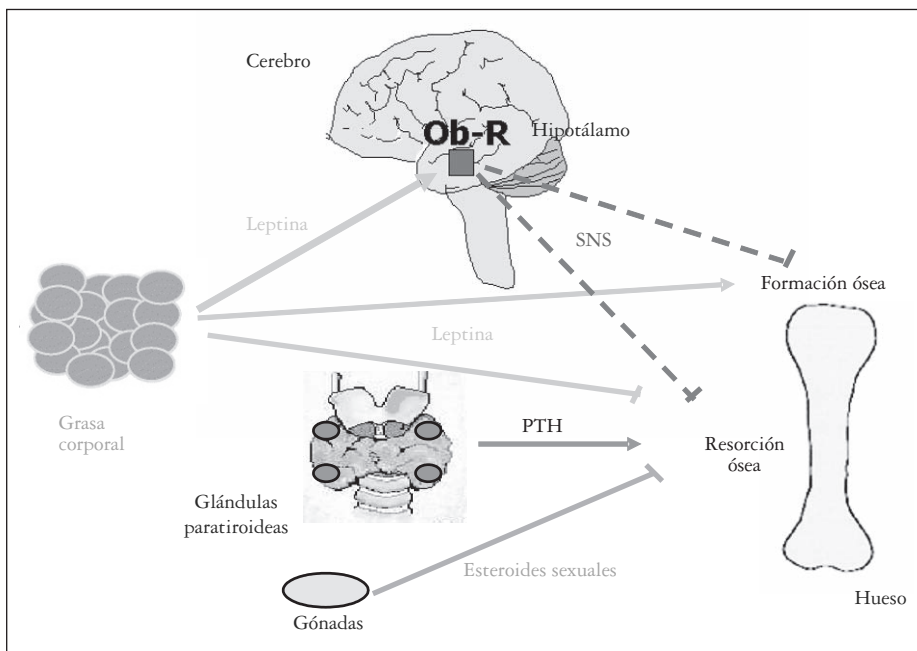


Fig. 1. La leptina ejerce sus acciones sobre hueso mediante dos mecanismos: uno periférico, directo estimulante de la formación y crecimiento óseo, y otro central, indirecto a nivel hipotalámico que suprime la formación y puede que frene la resorción ósea<sup>26,27</sup>. PTH: hormona paratiroidea.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3278120>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3278120>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)