

Gene *Lep* e a obesidade



**Karynne de Nazaré Lins de Brito¹, Marina Saldanha da Silva Athayde²,
Rafael Lima Kons³, Yara Costa Netto Muniz⁴, Juliana Dal-Ri Lindenau⁴**

¹Pós-Graduanda no Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética, Florianópolis, SC

²Pós-Graduanda no Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Educação Física, Florianópolis, SC

³Universidade Federal da Bahia, Departamento de Educação Física, Bahia, BA

⁴Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética, Florianópolis, SC

Autor para correspondência - rafakons0310@gmail.com

Palavras-chave: sobrepeso, tecido adiposo, LEPR, desregulação endócrina, gene obese

A descoberta da leptina demonstrou o papel fundamental das funções do tecido adiposo como regulador do metabolismo energético e do consumo de alimentos. A leptina é um hormônio peptídico produzido principalmente pelos adipócitos ou células gordurosas e sua descoberta marcou uma importante transição sobre os pensamentos acerca das funções desse órgão. O Gene *Lep* está ligado à obesidade e fatores associados e a leptina pode ser um agente que contribui com a doença em dois aspectos, ou o indivíduo possui uma deficiência na produção da leptina pelos adipócitos ou este possui uma resistência à sua ação, o que leva a um desequilíbrio entre consumo calórico e gasto energético, contribuindo para o aumento de peso e, conseqüentemente, um risco potencial à obesidade.

Estrutura do gene *Lep* e a proteína que ele codifica

Em humanos, o *LEP* é um gene codificante de proteína de cópia única, localizado no braço longo do cromossomo 7, mais especificamente na região 7q32.1 (Figura 1). O gene apresenta três éxons e dois íntrons. O primeiro éxon é formado por apenas 30 pares de bases, está localizado na região 5' não traduzida e contém o sítio de início de transcrição do gene. Os éxons 2 e 3 contêm a região codificadora da proteína leptina. *LEP* codifica um RNA mensageiro de 4.5 kb, o qual é traduzido na proteína Leptina, que

pode possuir 166 ou 167 resíduos de aminoácidos e um peso molecular de aproximadamente 16 kDa. A variação no tamanho da proteína está relacionada a duas isoformas de leptina, que podem ou não apresentar um resíduo de glutamina na posição +49 da cadeia de aminoácidos, devido ao mecanismo de **recombinação alternativa** durante o processamento do **pré-RNA_m**. O gene *LEP*, também conhecido pelas siglas *OB*, *OBS* ou *LEPD*, é expresso principalmente nas células do tecido adiposo branco, além da mucosa gástrica, placenta, adeno-hipófise e epitélio mamário. A leptina é secretada na circulação sanguínea, sendo sua principal função relacionada à **homeostase energética** através da sua interação com os receptores de leptina (LEPR).

Recombinação alternativa

- Processamento diferencial do pré-RNA mensageiro, onde éxons e íntrons são clivados e reorganizados com padrões diferentes. Permite a síntese de diferentes isoformas de proteínas a partir do mesmo transcrito primário, as quais podem apresentar diferentes funções.

Pré-RNA_m - forma primária de RNA mensageiro transcrito a partir do DNA e que é processado para formar o RNA_m maduro.

Homeostase Energética - Processo regulatório ativo que visa igualar a quantidade de energia adquirida do ambiente, através da alimentação, com a energia utilizada para manutenção das necessidades fisiológicas essenciais e voluntárias.

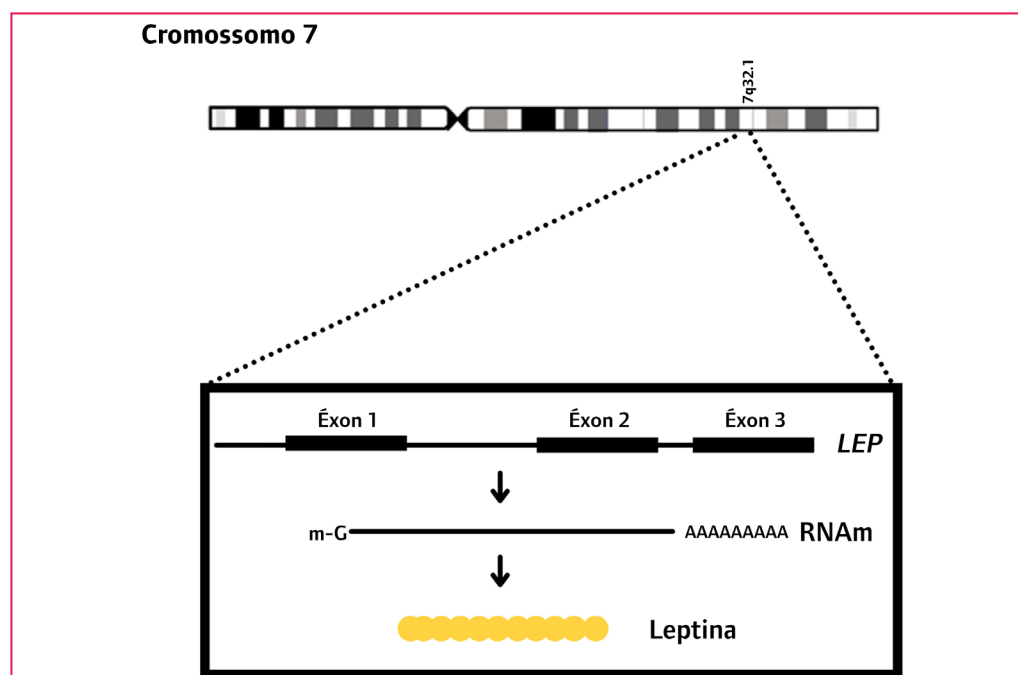


Figura 1. Esquema da localização e estrutura do gene *LEP*. O gene da leptina está localizado na região 7q32.1 do cromossomo 7 em seres humanos. O gene apresenta três éxons, sendo que a região codificadora para a leptina encontra-se nos éxons 2 e 3.

Mecanismo de ação da leptina

A secreção da leptina é regulada pelo estado energético do organismo. Em um estado nutricional recém-alimentado, com alto suprimento de energia, a leptina é liberada na circulação pelo tecido adiposo branco e sinaliza para o cérebro o excesso de energia disponível para vários eventos biológicos, como regulação do metabolismo energético e sistema imune (Figura 2). Em uma situação de baixo estado nutricional, com pouca energia disponível para as funções celulares, a secreção de leptina é reduzida.

A ação da leptina ocorre através da sua interação com seu receptor específico (Figura 2), o LEPR, conhecido também como Ob-R. Já se identificaram cinco isoformas de LEPR, sendo quatro isoformas (a-d) **proteínas transmembranas** localizadas na membrana plasmática. A leptina liga-se à região extracelular do receptor, levando à ativação da região intracelular que apresenta atividade en-

zimática. A isoforma LEPR-e é secretada na circulação e é considerada um receptor solúvel de leptina envolvido no seu carreamento na corrente sanguínea.

A leptina atua principalmente sobre o Sistema Nervoso Central, especialmente sobre o hipotálamo. Entre as diferentes isoformas de LEPR, LEPR-b é considerada a forma completa do receptor, sendo associada aos efeitos do hormônio, desencadeando uma série de eventos intracelulares, como ilustrado na Figura 2.

A leptina é secretada pelas células do tecido adiposo na circulação. No hipotálamo, esse hormônio liga-se ao seu receptor específico presente na membrana plasmática e o ativa, desencadeando vias de sinalização intracelular, sendo a **via Jak-STAT** a principal a ser ativada. O processo de sinalização celular culmina com a regulação da expressão de diferentes genes que estão associados ao metabolismo energético, como o gene do Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH) (Figura 2).

Proteína transmembrana

- proteínas integrais das membranas celulares, apresentam um domínio que se encontra inserido na bicamada lipídica, um domínio extracelular e outro intracelular.

Via Jak-STAT - *Janus Kinase/signal transducers and activators of transcription* - principal via de sinalização intracelular ativada por citocinas.

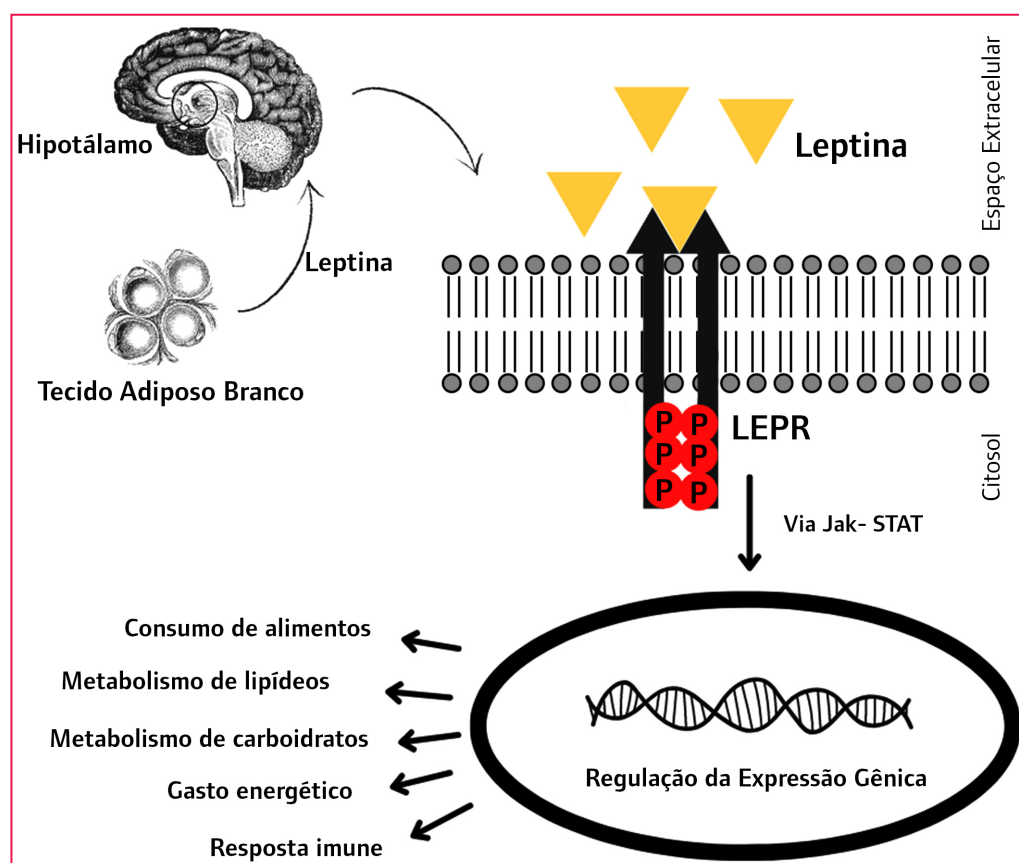


Figura 2.

Mecanismo de ação do hormônio leptina. A leptina é secretada pelas células do tecido adiposo branco e age sobre as células do hipotálamo, que apresentam em suas membranas os receptores específicos de Leptina denominados LEPR. A ligação do receptor com o hormônio ativa uma via de sinalização regulatória, denominada Jak-STAT, que regula a expressão de vários genes envolvidos na homeostase energética.

A leptina atua como um mecanismo de retroalimentação negativa do tecido adiposo para o cérebro, sendo que a sensação de saciedade e diminuição da fome estão relacionadas a uma maior secreção desta proteína (Figura 3). Quanto maior a quantidade de gordura corporal, maior é a secreção de leptina e menor é a ingestão de alimentos, ou

seja, este hormônio comunica ao cérebro se as reservas de gorduras são suficientes e reduz o consumo de alimentos. Além disso, estimula o maior gasto energético, sendo um importante regulador do metabolismo energético, ao estimular, por exemplo, a **lipólise** do tecido adiposo e inibir a **lipogênese** neste tecido.

Lipólise - Processo de degradação de lipídios em ácidos graxos e glicerol.

Lipogênese - Processo metabólico que sintetiza ácidos graxos e triglicérides.

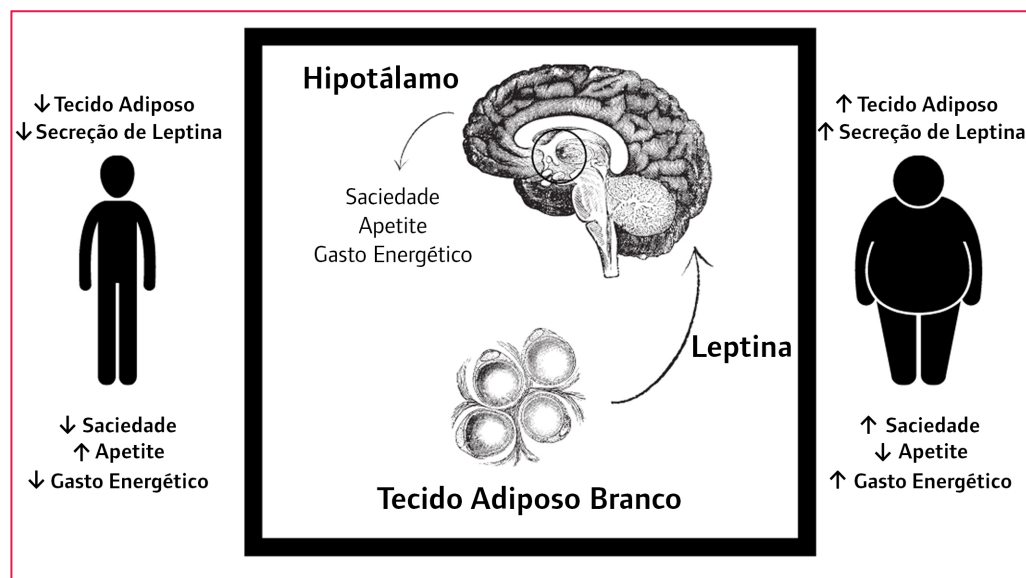


Figura 3.

Relação da secreção de leptina com a taxa de gordura corporal. A síntese de leptina é proporcional à quantidade de tecido adiposo. Indivíduos que apresentam alta taxa de massa de gordura expressam e secretam mais leptina na circulação do que indivíduos magros. O hormônio leptina age sobre o hipotálamo, levando à maior sensação de saciedade e maior gasto energético, além de reduzir o apetite. Indivíduos que possuem menor taxa de gordura corporal secretam menos leptina e apresentam maior apetite e menor sensação de saciedade.

A importância do hormônio na regulação da homeostase energética pôde ser comprovada em modelos tanto animais quanto humanos que apresentam deficiência de LEP ou LEPR. Todos eles apresentam altos níveis de glicocorticoides, infertilidade hipotalâmica e diminuição das funções tireoidianas e imunológicas, assim como do crescimento. A deficiência de leptina mimetiza o estado de fome do indivíduo, levando ao aumento do anabolismo e do armazenamento de gordura corporal.

É importante ressaltar que a patogenicidade da obesidade em humanos está mais associada à resistência à leptina do que à deficiência do hormônio. Estudos mostraram que o tratamento com leptina exógena não foi completamente eficaz em reduzir o consumo de alimentos e promover a perda de peso em humanos com obesidade. A leptina exógena tem um maior efeito em crianças obesas, que apresentam deficiência na síntese de leptina, com redução de apetite e adiposidade, do que em adultos. Corroborando a teoria de

resistência à leptina, indivíduos obesos apresentam níveis plasmáticos do hormônio elevados (hiperleptinemia). Este aumento pode ser uma tentativa de compensar falhas na sinalização intracelular ativada pela leptina, ou seja, o organismo aumentar a expressão de *LEP* e a secreção de leptina para balancear o pouco efeito fisiológico observado, o que acaba causando uma resistência ao hormônio.

Lep: descoberta do gene e regulação da expressão

O gene da leptina foi descrito pela primeira vez em camundongos, nos anos 90. E ainda nessa década estudos realizados em camundongos mostraram a associação do gene *Lep* com o desenvolvimento de obesidade. Foi, assim, inicialmente chamado de gene *Obe-se (OB)*, o qual estaria altamente associado à alimentação, ao metabolismo e ao peso corporal. Em seguida, o homólogo do gene

GRE - Elemento responsivo a Glicocorticoides presente na região regulatória do gene.

Obese de camundongos foi caracterizado em humanos.

Desde sua descoberta, o gene *LEP* foi identificado em diferentes espécies de mamíferos, como ratos, coelhos e morcegos, além de répteis e peixes. Ele é altamente conservado entre espécies, sendo que a leptina humana possui cerca de 84% de semelhança com a leptina de camundongos. A função da leptina é também conservada tanto em mamíferos quanto em não mamíferos.

O alelo *ob* do gene *LEP* é caracterizado por uma mutação sem sentido, que codifica uma proteína truncada, sem atividade funcional. Camundongos homocigóticos recessivos para o alelo *ob/ob* são obesos, hiperfágicos, diabéticos e estéreis.

Seres humanos com mutações no gene *LEP*, ou no gene do receptor *LEPR*, que inviabilizam a função do hormônio, também apresentam obesidade e **hiperfagia**. Em humanos, entretanto, a associação da leptina com obesidade não é assim tão clara, porque a obesidade é uma característica (ou condição) multifatorial, determinada por vários genes (poligênica) em combinação com o estilo de vida e fatores ambientais, como sedentarismo e dieta com alto teor calórico, por exemplo. Devido à natureza multifatorial da obesidade, as mutações no gene da leptina não são a única causa da condição.

Pode-se dizer que a descoberta do gene *LEP* e a função da leptina revolucionaram o entendimento que se tinha até então sobre o

tecido adiposo, o qual foi, durante muito tempo, considerado como apenas um local de armazenamento de gordura. Tal revelação elevou o tecido adiposo de um simples armazenador para um órgão endócrino altamente importante no metabolismo energético, uma vez que a leptina é um hormônio que apresenta um papel fundamental na sinalização para o cérebro do controle da ingestão de alimentos e do gasto energético. Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo secreta outras moléculas, tais como **adiponectina** e diversos tipos de **citocinas**, confirmando o tecido como importante órgão imunoendócrino regulador do metabolismo corporal, envolvido com uma gama de processos fisiopatológicos.

A expressão de *LEP* é regulada por vários fatores metabólicos e endócrinos (Figura 4). Por exemplo, a **insulina** é um importante regulador de *LEP*, sendo que baixos níveis plasmáticos desse hormônio estão relacionados à diminuição da leptina. A baixa expressão de *LEP* também está relacionada a baixas temperaturas, estimulação adrenérgica, **GH**, **hormônios tireoidianos**. Já o aumento na expressão de *LEP* está relacionado a altas concentrações plasmáticas de hormônios glicocorticoides e citocinas pró-inflamatórias.

A secreção de leptina varia de acordo com o ciclo circadiano, sendo maior durante a noite. Também possui variação pelo sexo, uma vez que já foi observado que entre mulheres e homens que apresentam a mesma massa de gordura, a secreção de leptina é mais acentuada em mulheres.

Hiperfagia - Desordem alimentar causada pela ingestão excessiva de alimentos ultrapassando a quantidade necessária para atender as demandas energéticas do organismo.

Adiponectina - Hormônio proteico secretado pelo tecido adiposo na corrente sanguínea associado à obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2.

Citocinas - Grupo de pequenas proteínas que regulam a resposta imunológica, importantes para imunidade, inflamação e hematopoiese.

Insulina - Hormônio produzido pelo pâncreas endócrino responsável por controlar os níveis de glicose no sangue.

GH - Hormônio do Crescimento - além de estar relacionado ao desenvolvimento ósseo e crescimento em estatura, esse hormônio produzido pela adeno-hipófise também está relacionado à regulação do metabolismo energético, tendo uma ação semelhante à da leptina.

Hormônios tireoidianos - São os hormônios Triiodotironina (T3), Tiroxina (T4) e calcitonina, responsáveis por controlar o metabolismo e a homeostase em todo o organismo.

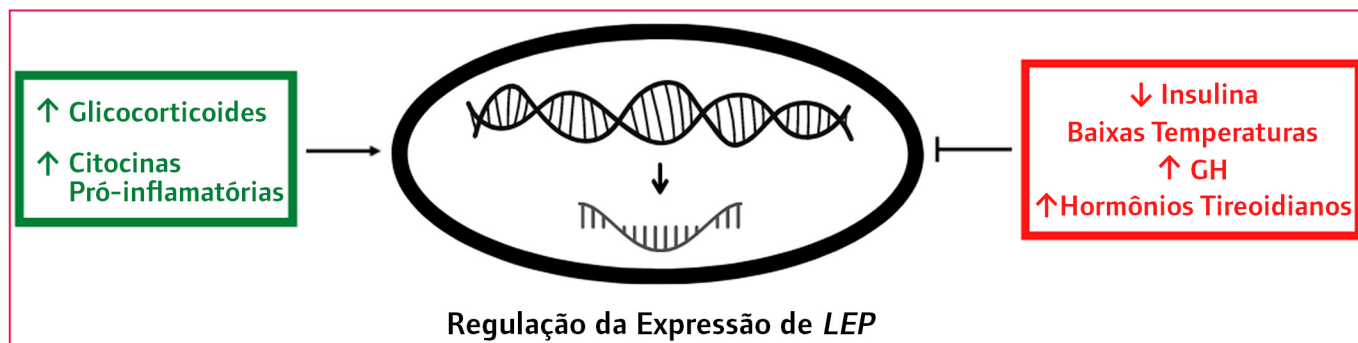


Figura 4. Representação esquemática dos mecanismos regulatórios da expressão de *LEP*. A caixa verde apresenta os fatores estimulatórios da expressão do gene e a caixa vermelha apresenta fatores inibitórios da síntese de leptina. Setas para cima indicam aumento dos níveis plasmáticos; setas para baixo indicam diminuição dos níveis plasmáticos. Fonte: autores.

Variações no gene *LEP* já foram identificadas, sendo algumas classificadas como polimorfismos, os Polimorfismos de Nucleotídeo Único (**SNPs**), que levam a troca de aminoácidos na sequência proteica da leptina ou mutações que alteram o quadro de leitura do gene; assim como marcadores de **microssatélites**, já foram identificados próximos ao gene *LEP* e vêm sendo estudados para buscar uma possível associação com o desenvolvimento da obesidade. Um exemplo de polimorfismo no *LEP* é o rs7799039, que se localiza na posição -2548 da região promotora do gene. Alguns estudos sugerem que este polimorfismo está associado a uma variação nos níveis plasmáticos de leptina e com isso, ocasionaria um aumento na suscetibilidade à obesidade. Outros polimorfismos no gene do receptor *LEPR*, como o rs1137100, apresentaram associação com altos níveis de leptina circulante, ocasionando alterações no metabolismo de carboidratos.

Já o polimorfismo rs8179173 foi associado a maiores valores de índice de massa corpórea, todos eles apontando a relação da leptina com fatores relacionados à obesidade.

Para saber mais

2021. *LEP* leptin (Homo sapiens). NCBI Database. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3952>. Acesso em 24 de abril de 2021.

AIRES, Margarida de Mello. *Fisiologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

FREITAS, Priscila Correa et al. Relação entre leptina, obesidade e exercício físico. *Clinical & Biomedical Research*, v. 33, n. 3/4, 2013.

MAMMES, Olivier et al. Novel polymorphisms in the 5' region of the *LEP* gene: association with leptin levels and response to low-calorie diet in human obesity. *Diabetes*, v. 47, n. 3, p. 487-489, 1998.

MÜNZBERG, Heike; MORRISON, Christopher D. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*, v. 64, n. 1, p. 13-23, 2015.

SNP - Polimorfismo de Nucleotídeo Único (*Single nucleotide polymorphis*), causado por mutação de um único nucleotídeo na sequência do DNA.

Microssatélites - Unidades de repetições de pequenos trechos de nucleotídeos na sequência de DNA. Variável entre indivíduos.

