

AMPK en el control del balance energético

Eva Rial Pensado, Laura Liñares Pose, Miguel López y Cristina Contreras

NeurObesity Group, Departamento de Fisiología, CIMUS. Universidad de Santiago de Compostela (A Coruña)

Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, España

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Santiago de Compostela, España

OBESIDAD Y BALANCE ENERGÉTICO

En el mundo desarrollado los niveles de obesidad y sus trastornos asociados están aumentando a un ritmo pandémico, debido a una combinación de una predisposición genética y de factores sociales y ambientales. La obesidad se asocia con otras alteraciones como resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, hígado graso y otros desórdenes, generalmente conocidos como el Síndrome Metabólico. También se encuentran vinculados a esta patología la apnea del sueño y algunos trastornos musculoesqueléticos y cardiovasculares, además de varios tipos de cáncer.

El balance energético es la estabilidad entre la energía incorporada y el gasto; cuando estos dos parámetros son iguales, dicho balance es neutral. El desequilibrio conduce a un aumento progresivo de peso corporal cuando la energía asimilada es mayor que la energía utilizada, como ocurre en la obesidad. A nivel bioquímico y fisiológico, existe una importante regulación cruzada entre los diversos componentes de la ecuación del balance energético, de manera que las alteraciones en una parte de la susodicha ecuación conducen a una desregulación de la otra. En contraste, los estados donde la ingesta de alimentos es reducida, como el ayuno, producen una conservación de las reservas de energía y aumentan el deseo por la ingesta de alimentos. Sin embargo, a pesar de estas respuestas homeostáticas para mantener un balance neutral, el exceso calórico crónico y/o sedentarismo pueden alterar la eficacia de estos mecanismos de regulación.

REGULACIÓN HIPOTALÁMICA DEL BALANCE ENERGÉTICO

A nivel central, el balance energético es regulado principalmente en el hipotálamo, localizado debajo del tálamo, y que comprende la mayor parte del diencéfalo ventral. El hipotálamo está organizado en grupos de neuronas definidos anatómicamente llamados núcleos, interconectados a través de las proyecciones axonales, formando

circuitos neuronales. El núcleo arcuato (ARC) es considerado como el *centro maestro hipotalámico* para el control de la alimentación. Dos poblaciones neuronales distintas en el ARC integran señales nutricionales y hormonales. Un conjunto de neuronas expresan los neuropéptidos orexigénicos, promotores de la alimentación, proteína relacionada con agouti (AgRP) y el neuropéptido Y (NPY). Estas neuronas se proyectan principalmente a otras neuronas de *segundo orden* ubicadas en otros núcleos hipotalámicos. Una segunda población de neuronas en el ARC expresa los productos anorexigénicos (inhibidores de la alimentación) proopiomelanocortina (POMC), que es el precursor de la hormona alfa-estimulante de melanocitos (α -MSH) y el transcrito relacionado con cocaína y amfetamina (CART). Este conjunto de neuronas de *primer orden* proyectan sus axones ampliamente en el SNC, a núcleos hipotalámicos secundarios, tales como el núcleo dorsomedial (DMH), el área hipotalámica lateral (LHA) y el área perifornical (PFA), así como el núcleo paraventricular (PVH). Dorsalmente al ARC, se encuentra el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH) que recibe principalmente proyecciones de neuronas AgRP/NPY y CART/POMC. Además, las neuronas del VMH proyectan sus axones al ARC y núcleos hipotalámicos secundarios, así como regiones del tronco cerebral.

Las neuronas hipotalámicas responden a nutrientes periféricos, como la glucosa, y a ácidos grasos y también a hormonas, como la leptina, la grelina, la adiponectina, la resistina y la insulina. La integración de estas señales provoca modificaciones en la síntesis y secreción de neuropéptidos. Cuando la ingesta de energía excede al gasto, la expresión de neuropéptidos orexigénicos, como AgRP y NPY, disminuye. Por otro lado, la expresión de neuropéptidos anorexigénicos, como CART y POMC, aumenta. Ocurren cambios opuestos cuando el gasto energético supera la ingesta. Además, desde el hipotálamo se controla el metabolismo glucídico y lipídico en los tejidos

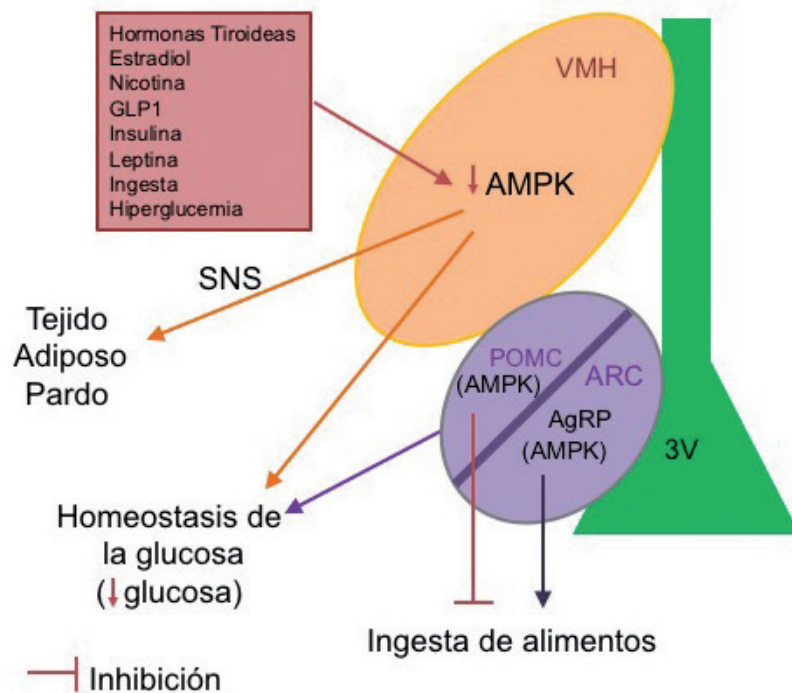


Figura 1.

—| Inhibición

Papel de AMPK hipotalámico en el metabolismo y el balance energético. El núcleo arcuato del hipotálamo (ARC) regula la ingesta de alimentos a través de diferentes poblaciones neuronales, unas anorexigénicas, como las de proopiomelanocortina (POMC), que inhiben la ingesta de alimentos, y otras orexigénicas como las de la proteína relacionada con agouti (AgRP), que estimulan la ingesta de alimentos, modulando la actividad de AMPK. Como el ARC, el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH), integra diferentes señales periféricas como las hormonas tiroideas, estradiol o el péptido similar al glucagón tipo 1 (*glucagon like peptide*; GLP1), que disminuyen la actividad de AMPK en el VMH, lo cual activa el sistema nervioso simpático (SNS) hacia el BAT, activando la termogénesis. Ambos núcleos están implicados en el control de la glucemia, pues altos niveles de glucosa inhiben AMPK para reducirlos a nivel periférico y retornar a los valores normales. 3V, tercer ventrículo.

periféricos como el hígado, el páncreas, el músculo esquelético o el tejido adiposo blanco, así como el gasto energético en el tejido adiposo pardo (*brown adipose tissue*, BAT), todo ello a través del sistema nervioso autónomo (SNA), bien simpático (SNS) o parasimpático (PSNS).

AMPK

La proteína quinasa activada por AMP (*AMP-activated protein kinase*, AMPK) es una proteína muy conservada en eucariotas que actúa como sensor energético. A nivel molecular, AMPK es un complejo heterotrimérico formado por una subunidad α catalítica, con un dominio proteína quinasa serina/treonina que se fosforila en la treonina 172, y dos subunidades reguladoras, β y γ . En mamíferos, cada subunidad es codificada por múltiples genes ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$) que resulta en 12 posibles combinaciones de complejos AMPK.

En estados de carencia energética, aumenta la relación AMP/ATP, activando AMPK mediante su fosforilación, lo que provoca la inactivación de todos aquellos procesos consumidores de energía mientras que se promueven los procesos catabólicos para la producción de energía y res-

taurar así la relación AMP/ATP. Por ejemplo, AMPK es un modulador importante de la biosíntesis de ácidos grasos, fosforilando a la acetil-CoA carboxilasa (ACC) e inactivándola.

AMPK HIPOTALÁMICO COMO REGULADOR DE LA INGESTA

AMPK se expresa en diferentes regiones hipotalámicas como el ARC, PVH, VMH y LHA. La relevancia fisiológica de AMPK fue demostrada por el hecho de que su alteración está asociada con resistencia a insulina, obesidad, desórdenes hormonales, alteraciones metabólicas y enfermedad cardiovascular. Existen evidencias que vinculan el AMPK hipotalámico con la regulación de la ingesta de alimentos, así el ayuno aumenta la actividad de AMPK hipotalámico, mientras que durante la re-alimentación está inhibida, actuando como sensor energético.

Alguno de los descubrimientos sobre del papel hipotalámico de AMPK sobre el control del balance energético se relacionan con el papel orexigénico de la ghrelina. La ghrelina es una hormona secretada por el estómago en estados de ayuno y actúa a nivel central estimulando >>>

»» la ingesta a través de la activación de AMPK en el VMH. Estudios realizados en animales modificados genéticamente demuestran que ratones en los que se ha deleciónado *AMPK α 2* específicamente en las neuronas que expresan POMC desarrollan obesidad, mientras que por el contrario, la deleción en neuronas AgRP induce a un fenotipo delgado. Estas evidencias demuestran que AMPK tiene efectos en núcleos específicos del hipotálamo sobre el control de la ingesta de alimentos.

AMPK HIPOTALÁMICO COMO REGULADOR DE LA TERMOGÉNESIS

AMPK hipotalámico es un importante regulador de la termogénesis en el tejido adiposo pardo (*brown adipose tissue*, BAT) a través del SNS. Estudios farmacológicos y genéticos demuestran que en la disminución de AMPK el VMH induce pérdida de peso y provoca un aumento en el programa termogénico en el BAT. Inicialmente se

LA RUTA AMPK (VMH)-SNS-BAT, se postula como una vía canónica en el control hipotalámico de la termogénesis, que podría ser una diana terapéutica en la lucha contra la obesidad y sus posteriores complicaciones metabólicas asociadas.

describió que la disminución de la actividad de AMPK en el VMH en respuesta a las hormonas tiroideas incrementa la actividad del SNS hacia el BAT estimulando la termogénesis. Desde entonces se han descrito otras muchas señales periféricas que comparten el mismo mecanismo de acción como la *bone morphogenic protein 8B* (BMP8B), la leptina, el péptido similar al glucagón tipo 1 (*glucagon like peptide*; GLP1), estradiol o nicotina, por lo que la ruta AMPK (VMH)-SNS-BAT se postula como una vía canónica en el control hipotalámico de la termogénesis, que podría ser una diana terapéutica en la lucha contra la obesidad y sus complicaciones metabólicas asociadas.

AMPK HIPOTALÁMICO COMO REGULADOR DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

Dentro del cerebro podemos encontrar un tipo neuronal que es sensible a la glucosa, localizado en regiones específicas entre las que se encuentran algunos núcleos hipotalámicos. El exceso de glucosa inhibe la actividad de AMPK en el hipotálamo, produciéndose una hipoglucemia prolongada, un efecto que se regula principalmente desde el ARC y el VMH. Contrariamente a esto, cuando las concentraciones de glucosa son bajas, se incrementa la actividad de AMPK, de forma que los tejidos periféricos

son menos sensibles a insulina y, consecuentemente, aumentan los niveles de glucosa en suero, dando lugar a una hiperglucemia. Además de regular la glucemia, el AMPK hipotalámico también actúa sobre la producción de glucosa hepática y controla otras señales que modifican la síntesis de glucosa, como la leptina o la fructosa.

CONCLUSIONES

AMPK actúa como un sensor clave en el balance energético mediante la integración de señales nutricionales y hormonales en el hipotálamo. La relevancia de estos datos es interesante desde un punto de vista terapéutico. Varios agentes con potencial anti-obesidad y/o efectos antidiabéticos, que actualmente se utilizan clínicamente, como la metformina, se sabe que actúan a través de AMPK a nivel central y/o periférico. Además, el efecto orexigénico y la ganancia de peso de los fármacos antipsicóticos utilizados en todo el mundo, como la olanzapina, está también mediado por el AMPK hipotalámico. En general, esta evidencia hace a la señalización del AMPK hipotalámico un objetivo interesante para el desarrollo de fármacos contra la obesidad. ■

PARA LEER MÁS

Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. "AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis". *Nat Rev Mol Cell Biol* 13(4) (2012) 251-62.

Claret M, Smith MA, Batterham RL, Selman C, Choudhury AI, Fryer LGD, Clements M, Al-Qassab H, Heffron H, Xu AW, Speakman JR, Barsh GS, Viollet B, Vaulont S, Ashford MLJ, Carling D, Withers DJ. "AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons". *J Clin Invest* 117(8) (2007) 2325-36.

Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Foulfelle F, Ferré P, Birnbaum MJ, Stuck BJ, Kahn BB. "AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus". *Nature* 428(6982) (2004) 569-74.

López M, Varela L, Vázquez MJ, Rodríguez-Cuenca S, González CR, Velagapudi VR, Morgan DA, Schoenmakers E, Agassandian K, Lage R, Martínez de Morentin PB, Tovar S, Nogueiras R, Carling D, Lelliott C, Gallego R, Orešić M, Chatterjee K, Saha AH, Rahmouni K, Diéguez C & Vidal-Puig A. "Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance". *Nature Medicine* 16 (2010) 1001-08.

López M, Lage R, Saha AK, Pérez-Tilve D, Vázquez MJ, Varela L, Sangiao-Alvarellos S, Tovar S, Raghay K, Rodríguez-Cuenca S, Deoliveira RM, Castañeda T, Datta R, Dong JZ, Culler M, Sleeman MW, Álvarez C, Gallego R, Lelliott CJ, Carling D, Tschöp MH, Diéguez C & Vidal-Puig A. Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin. *Cell Metabolism* 7 (2018) 389-99.

López M, Nogueiras R, Tena-Sempere M & Diéguez C. "Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance". *Nature reviews. Endocrinology*. 12(7). (2016). 421-32.