

REGULACIÓN DE LA INMUNIDAD POR LA LEPTINA*

Julia Jimena Falcón Gerónimo¹, César Gazga Urioste¹,
Cristina González Torres³ y Oralia Nájera Medina²

¹Departamento de Sistemas Biológicos, ²Departamento de Atención a la Salud, CBS, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Calz. del Hueso 1100 Col. Villa Quietud, 04960 Del. Coyoacán D.F., México.

³Departamento de Ciencias de la Salud, CBS, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Av. San Rafael Atlixco No.186, Col. Vicentina C.P. 09340 Del. Iztapalapa D.F., México. Correo E: onajera@correo.xoc.uam.mx

RESUMEN

La leptina se ha clasificado como una citocina, debido a su estructura y a la de su receptor. Como parte de sus funciones biológicas, la leptina participa en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, la síntesis de los glucocorticoides, la insulina, y en la transmisión sináptica. Asimismo, posee capacidad reguladora sobre la fagocitosis, la producción de citocinas pro-inflamatorias por células efectoras del sistema inmune, y la proliferación de los linfocitos y las células dendríticas, por lo que se le considera como una hormona pleiotrópica, cuya importancia tanto a nivel del estatus nutricional como en el sistema inmunológico hace relevante la posibilidad de emplear esta proteína con fines terapéuticos. Sin embargo, se ha señalado que el aumento de la concentración de leptina se asocia a ciertas enfermedades autoinmunes.

PALABRAS

CLAVE:

Leptina,
inmunidad,
citocina,
receptor de
leptina.

ABSTRACT

Leptin has been classified as a cytokine, due to itself and its receptor structure. Some of their biological functions include lipid and glucose metabolism, glucocorticoid synthesis, insulin, and synaptic transmission. Also, it has the capacity to regulate some processes as: phagocytosis, production of proinflammatory cytokines by immune effector cells, proliferation of lymphocytes and dendritic cells, for this reason leptin is considered a pleiotropic hormone that has been proposed for therapeutic purposes. Nevertheless, it has been suggested that an increase in serum leptin concentration could be associated with some autoimmune diseases.

KEY WORDS:

Leptin,
immunity,
cytokines,
leptin receptor.

INTRODUCCIÓN

La leptina es una hormona pleiotrópica, cuya importancia estriba en sus implicaciones tanto a nivel del estatus nutricional como de sus funciones en el sistema inmunológico. Sus funciones están íntimamente relacionadas con los receptores que las células poseen, a través de los cuales puede ejercer sus funciones. De esto surge la importancia de hacer una revisión de su receptor, de algunas de sus acciones y alcances, los cuales se mencionan a continuación.

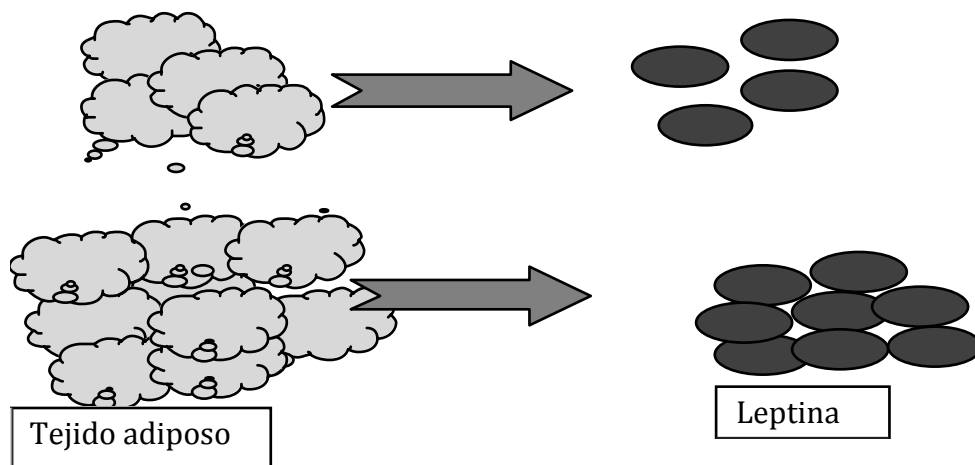
La leptina es una proteína de 16 kDa no glicosilada codificada por el gen *ob* (obesidad), sintetizada primordialmente por los adipocitos. Es un sensor hormonal que muestra al cerebro los cambios en la energía almacenada, determinada por el balance en la ingesta de alimentos y el

gasto energético (1, 2). Además participa en la hematopoyesis, angiogénesis, metabolismo óseo y secreción de insulina (3).

Las concentraciones de leptina en el organismo cambian de acuerdo a los estados nutricionales y a la cantidad de energía almacenada a través de una amplia gama de estados nutricionales, desde la inanición hasta la obesidad. La concentración en suero de la leptina refleja la grasa corporal total tanto en niños como en adultos (4) (Fig. 1) También, se ha señalado el importante rol que juega en la regulación del metabolismo de lípidos, previniendo un excesivo metabolismo de ácidos grasos, protegiendo así de la lipotoxicidad (5).

La estructura de la leptina y de su receptor (ObR) señala que la leptina debe clasificarse como una citocina. De hecho, la leptina y su receptor comparten características estructurales y fun-

Figura 1. La concentración de leptina aumenta proporcionalmente con la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo.



cionales con miembros de la familia de citocinas helicoidales de cadena larga de tipo I que incluye interleucinas IL-3, IL-6, IL-11 e IL-12, hormona del crecimiento, prolactina, eritropoyetina, factor inhibidor de leucemia (LIF), factor neurotrófico ciliar (CNTF) y factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) (2, 6). Los sitios anatómicos que expresan el receptor para leptina incluyen al tejido adiposo, hipotálamo, corazón, testículos, plexos coroides, células β pancreáticas y células del sistema inmunitario como monocitos, neutrófilos y linfocitos T y B (1).

CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR DE LA LEPTINA

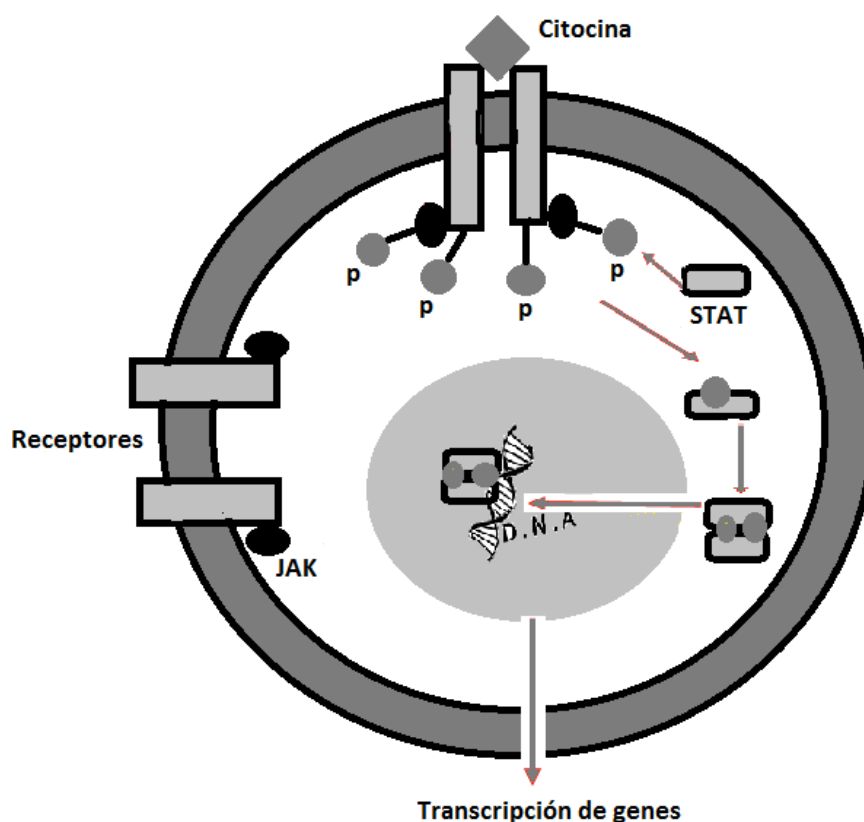
El receptor de la leptina es codificado por el gen *db* (diabetes) y se han descrito seis isoformas de ObR, conocidos como ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe y ObRf. En humanos, únicamente se ha reportado la expresión de ARNm de ObRa, ObRb y ObRc. (7). Todos los receptores son polipéptidos conformados por un dominio extracelular (817 aa), uno transmembrana (21 aa) y otro intracitoplasmático. Este último puede ser de dos formas: Una corta (34 aa) y una larga (302 aa), siendo ObRb el único de forma larga. Las formas cortas, se expresan en tejidos no inmunes y tienen que ver con el transporte y la degradación de la leptina; por otro lado, ObRb de dominio intracitoplasmático largo, está asociado a moléculas de la familia Janus tirosina-quinasas (JAK), responsables de la transducción de señales en las células (1, 8).

Como miembro de la familia de receptores de citocinas tipo I, la forma de actuar del ObR se relaciona con su estructura, donde el dominio extracelular se utiliza para la unión a su ligando (leptina), y el dominio intracitoplasmático para la señalización. Al igual que otros receptores de citocinas, ObR no

posee actividad enzimática intrínseca, en cambio la señalización intracelular se lleva a cabo vía una tirosina-quinasa asociada no covalentemente al dominio intracitoplasmático del receptor de la familia de las JAK cinasas (JAK2 para ObR) (9). Las enzimas JAK inactivas están unidas laxamente a los dominios citoplasmáticos de receptores de citocinas tipo I y II. Cuando dos moléculas receptoras se asocian por la unión con una molécula de citocina, en el caso de la leptina, las JAK asociadas a los receptores se activan por transfosforilación y fosforilan a residuos de tirosina en las regiones citoplasmáticas de los receptores agrupados. Algunas de estas regiones de fosfotirosina son conocidas por poseer dominios con homología Src 2 (SH2) de las proteínas STAT ("signal transducers and activators of transcription") monoméricas citosólicas, que se unen a los receptores. A continuación las proteínas STAT son fosforiladas por las cinasas JAK asociadas al receptor. El dominio SH2 de una proteína STAT puede unirse a los residuos de fosfotirosina de otra proteína STAT. Como resultado, dos proteínas se unen entre sí y se disocian del receptor. Los dímeros STAT migran al núcleo, donde se unen a secuencias de DNA de las regiones promotoras de genes sensibles a las citocinas y activan la transcripción génica. Cada vez que es activado un receptor ObRb, nuevas proteínas STAT pueden unirse al receptor de citocina, fosforilarse, dimerizarse y migrar de nuevo al núcleo (10) (Fig. 2).

En el dominio intracitoplasmático del receptor existen regiones ricas en prolina denominadas Box (1 y 2), importantes para las interacciones Jak y que probablemente influyen en la selectividad de las isoformas Jak. En el caso de ObR los residuos intracelulares 31-36 de la molécula componen la Box 2 y dictan la selectividad de JAK2. Esta secuencia de Box 2 no está presente en ninguna de las isoformas cortas descritas, lo cual es consis-

Figura 2. Cuando dos moléculas receptoras se juntan por la unión de una molécula de citocina, las JAK se activan y fosforilan residuos de tirosina en las porciones citoplasmáticas de los receptores agrupados. Posteriormente, las proteínas STAT son fosforiladas por las cinasas JAK, como resultado, dos proteínas se unen entre sí y se disocian del receptor, los dímeros STAT migran al núcleo, donde se unen a secuencias de ADN y activan la transcripción génica.



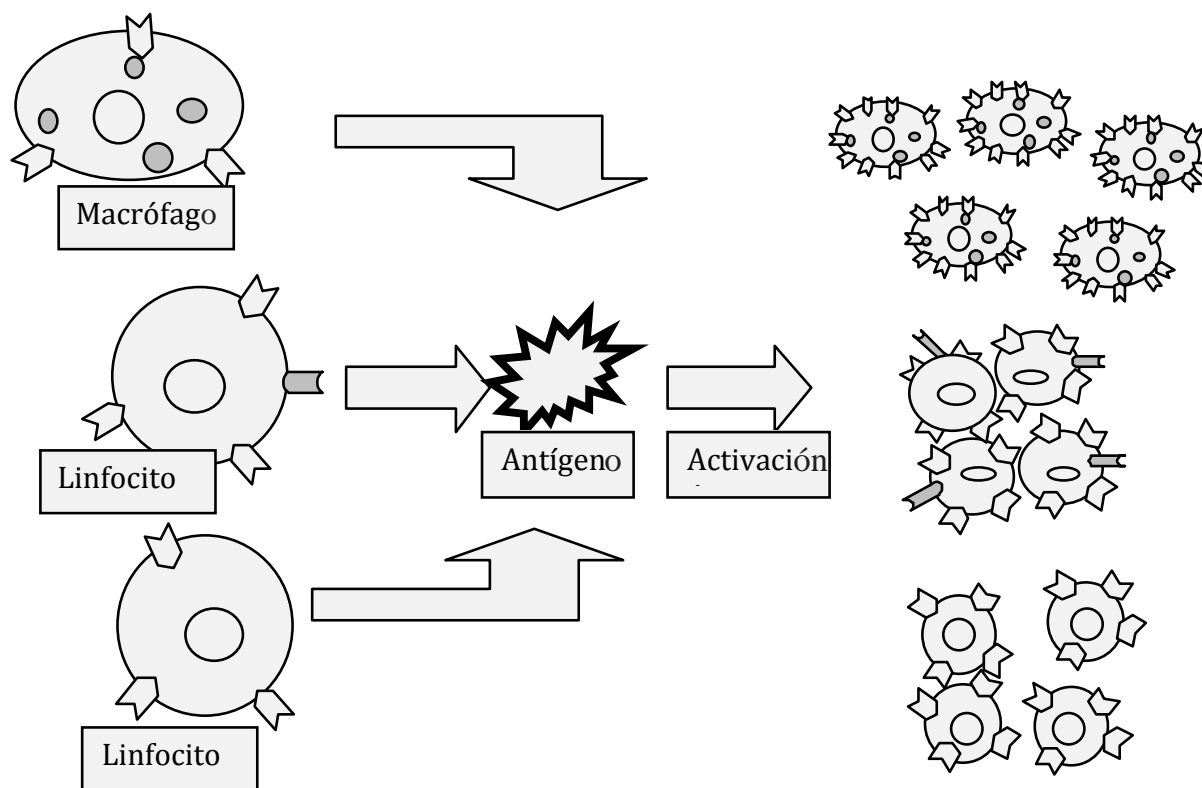
tente con la incapacidad de estas moléculas para mediar la acción de la leptina en animales *db/db* que son deficientes en el receptor de leptina. La señalización dependiente de tirosina cinasas, generalmente procede por la vía de reclutamiento de proteínas de señalización que contienen dominios de unión a la fosfotirosina (9).

Por otro lado, algunos miembros de la familia de receptores de citocinas de tipo I también activan otras cascadas de señalización tales como las vías MAPK (proteínas cinasas activadas por mitógenos) y PI3K (fosfoinositol-3 cinasa). El efecto de la leptina, en la transducción de señales en tejidos sensibles a la insulina, se ha estudiado *in vivo* en ratones, observándose que a los 3 minutos después de la inyección intravenosa de leptina ocurre un incremento significativo en la fosforilación de STAT3 y STAT1 y de MAPK en el tejido adiposo. Mientras que la actividad de PI3K en el tejido adiposo e hígado se incrementó sólo ligeramente. La rapidez de los efectos de señalización debidos a la acción de la leptina aparentemente son mediados por la forma larga del receptor de leptina, debido a que no se observó la misma capacidad de activación en el tejido adiposo de ratones *db/db* (los cuales carecen de receptores ObRb), que sólo poseen las formas cortas del receptor de leptina (11).

Debido a que ObR es capaz de estimular la transcripción de genes a través de la activación de la unión al DNA de las proteínas STAT, se investigó la activación de STAT-3 en respuesta a la estimulación con leptina en linfocitos. La actividad del STAT-3 se incrementó durante los cinco minutos posteriores a la estimulación con leptina tanto en linfocitos activados como en reposo. Esto sugiere que la forma larga del receptor se expresa en ambos grupos de linfocitos. También se observaron diferentes cinéticas de activación del STAT-3 entre los grupos linfocitarios, a pesar de que tanto linfocitos activados como en reposo expresan la forma larga del receptor de leptina, son los primeros los que presentan mayor actividad del STAT-3 (8).

También se demostró que tanto los macrófagos como los linfocitos B y T expresan receptores ObR, y que esta expresión es regulada en respuesta a la activación de dichas células en términos del porcentaje de células que expresan el receptor y de la densidad del receptor en la superficie celular. De forma adicional, la expresión del receptor ObR parece ser mayor en macrófagos, comparado a la que expresan los linfocitos B y T (8). En la figura 3, se ilustra cómo las células del sistema inmunológico después de entrar en contacto con el antígeno aumentan la expresión del receptor ObR.

Figura 3.
Expresión
constitutiva
del receptor
ObR en
células del
sistema
inmune
y sobre-
expresión
del mismo
después
de un
proceso de
activación.



LEPTINA E INMUNIDAD

Entre las funciones biológicas de la leptina se incluyen sus efectos tanto en la inmunidad innata como en la inmunidad adaptativa, en la que el tejido adiposo produce una variedad de factores anti-inflamatorios y pro-inflamatorios como las adiponectinas, resistina, quimiocinas y citocinas como $\text{TNF-}\alpha$ e IL-6 (2).

En el caso de la inmunidad innata se ha observado *in vitro* que en las células dendríticas, ante la presencia de leptina se favorece la maduración de estas células cuando se exponen a lipopolisacárido (LPS), con producción de IL-10 en pequeñas proporciones y elaboración de altos niveles de IL-12 y $\text{TNF-}\alpha$, así como la expresión de moléculas co-estimuladoras. En contraste, en los cultivos donde se omitió la adición de leptina, las células dendríticas se caracterizan por tener mayor proporción de células apoptóticas, baja velocidad de maduración y al ser expuestas a LPS, producen altos niveles de IL-10 y bajos niveles de IL-12 y $\text{TNF-}\alpha$ y una menor expresión de moléculas co-estimuladoras. Sin embargo, la proliferación y actividades fagocíticas no se ven afectadas (12).

La capacidad reguladora de la leptina en la fagocitosis se ha relacionado con la producción de óxido nítrico y de citocinas pro-inflamatorias en macrófagos y monocitos, induce la liberación de

especies reactivas del oxígeno por los neutrófilos, modula la diferenciación y actividad de las células NK y producción de leucotrienos (LTB_4) por macrófagos (13, 14).

Recientemente se han documentado resultados referentes a la acción de la leptina como estimulante de la secreción de IL-6 y $\text{TNF-}\alpha$ (citocinas pro-inflamatorias) por el tejido adiposo con infiltración de macrófagos, en presencia de obesidad visceral, por lo que a ésta se le ha señalado como una enfermedad inflamatoria de baja intensidad. Asimismo, ha sido implicada como participante activa en el desarrollo de resistencia a la insulina y en el aumento del riesgo de enfermedades crónico-degenerativas asociadas a la obesidad (1, 3).

Por otro lado, la leptina es importante para la homeostasis del timo y para la maduración del mismo, se ha observado que animales deficientes del receptor exhiben atrofia de tejidos linfoides, siendo el timo el órgano principalmente afectado. Ratones deficientes en leptina tienen un alto grado de apoptosis en timocitos y un bajo número de células del timo, condiciones que pueden corregirse por medio de la administración de leptina. En el caso de la inmunidad activa, la leptina promueve la activación de las células T y la diferenciación hacia el fenotipo Th1 (inmunidad mediada por células) con la consecuente producción de interferón gamma

(IFN- γ), IL-2 e IL-12 y supresión de la producción de citocinas de la subpoblación Th2 (inmunidad humoral), la IL-4 e IL-10 (15). Esto concuerda con un estudio realizado por Batra y colaboradores en 2010, quienes demostraron que la leptina produce un efecto inhibitor en la proliferación de células Th2, bajo condiciones que favorecen el cambio de células T CD4 a Th2. En este mismo trabajo, se observó que la leptina inducía efectos diferenciales en los subtipos de células T, al afectar la proliferación de Th2 y reduciendo la apoptosis en células Th1 (13).

También, se ha demostrado que el tratamiento con leptina disminuye la apoptosis en linfocitos B de manera dosis dependiente. Adicionalmente, se investigó la posible intervención de la proteína mitocondrial inhibidora de apoptosis (Bcl-2) y del receptor apoptótico de linfocitos (Fas) en el efecto protector de la leptina. Los resultados demostraron que al incrementar la dosis de leptina no hubo diferencia en la expresión de ambas proteínas, sugiriendo que la leptina es capaz de prolongar la supervivencia de las células B después de ser activadas, sin embargo, este efecto parece ser independiente de la expresión de Bcl-2 y Fas (8).

En humanos y roedores que no poseen una adecuada producción de leptina o que expresan un receptor defectuoso presentan cierto grado de inmunodeficiencia, caracterizado por la reducción de la proliferación de células T *in vitro*, como respuesta a varios mitógenos, producción inapropiada de IL-4 y una producción inapropiada de anticuerpos después de una inmunización (16).

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento se enfocan en los efectos de la leptina en células T, en los cuales se ha demostrado que tanto los linfocitos T vírgenes como los de memoria poseen receptores para leptina; sin embargo, sólo se demostró que favorece la proliferación de células vírgenes por medio de la producción de IL-2 mientras que los efectos en la proliferación de células de memoria son mínimos (1, 17). También se le ha asignado un rol protector a la leptina, dado que ésta promueve la expansión y actividad de células T efectoras, mientras reduce la actividad de células T reguladoras (15).

No obstante, la leptina humana por sí sola no es capaz de activar linfocitos de sangre periférica *in vitro*. Cuando los linfocitos T son co-estimulados por algún mitógeno como concavalina A (Con A) o fitohemaglutinina (PHA), se puede estimular la proliferación y activación de los linfocitos en cultivo con la dosis adecuada de leptina (18), lo cual concuerda con un estudio realizado por Demas (2010), en el cual hámsters que recibieron leptina

in vivo mostraron un incremento significativo en la proliferación de linfocitos en respuesta al mitógeno de células T, la Con A, comparado con los animales que sólo recibieron leptina, en los cuales no hubo proliferación (19).

En la figura 4 se muestra un resumen de las funciones biológicas de la leptina mencionadas anteriormente.

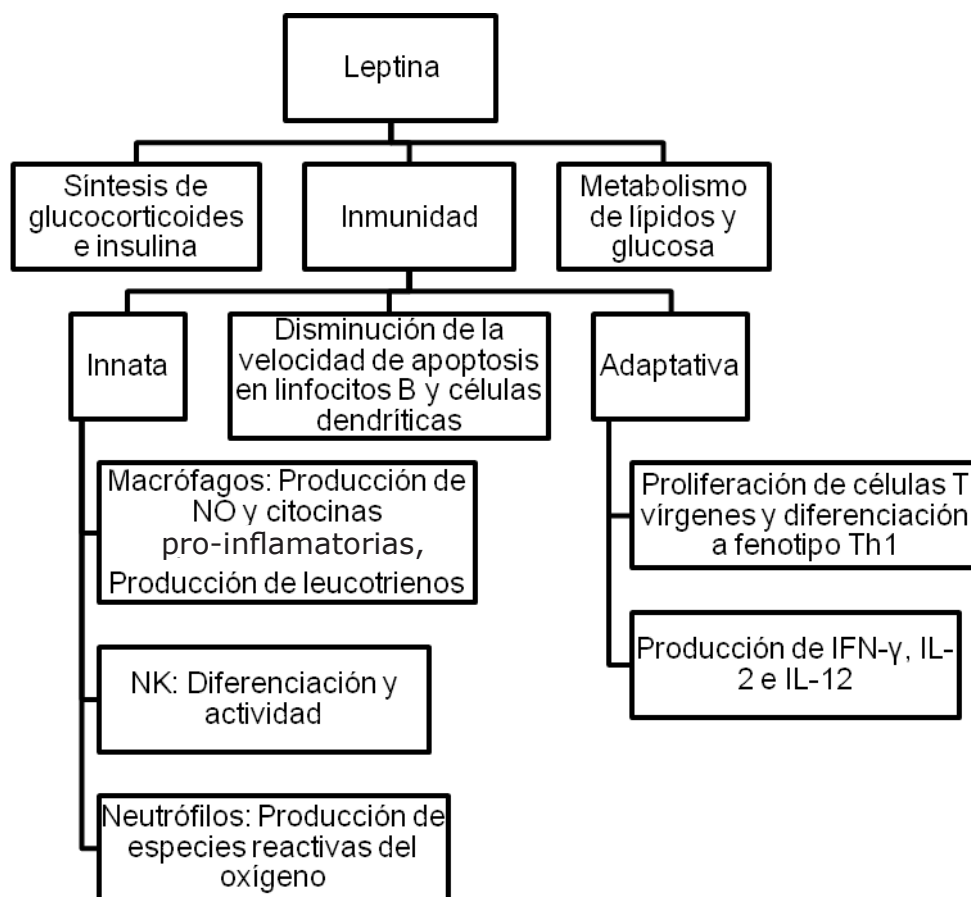
LEPTINA Y AUTOINMUNIDAD

Se ha señalado que los cambios en la concentración de leptina en suero podrían asociarse no solo al balance energético sino además a ciertas enfermedades autoinmunes asociadas a la muerte de las células pancreáticas. Se han hecho estudios donde la administración de leptina favorece la infiltración inflamatoria temprana de las células pancreáticas y acelera la diabetes de tipo 1. Este efecto se asoció a la polarización hacia una respuesta Th1, sugiriendo que la leptina podría formar parte de esta patogenia favoreciendo rutas pro-inflamatorias. En el mismo trabajo, se utilizaron ratones machos y hembras para inducirles diabetes con leptina. Se observó que la administración de leptina a ratones machos no resultó en un incremento en la susceptibilidad o en la mortalidad causada por la diabetes. Se interpretó que posiblemente la cantidad de leptina requerida en ratones machos para ocasionar diabetes, debería ser mayor que la utilizada en hembras, donde si se logró inducir la diabetes, debido a que en los machos los niveles de leptina en condiciones basales son de 5 a 10 veces menores que en hembras (20).

Otros estudios han documentado el papel de la leptina en otras enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis múltiple, las tres se caracterizan por desarrollar procesos inflamatorios. Se ha demostrado que la inflamación sistémica modula el metabolismo de adipocitos y consecuentemente, los niveles de leptina, lo cual podría explicar que se hayan encontrado mayores niveles de leptina en individuos que padecen estas enfermedades que en sujetos sanos (21). Dado que la leptina media la secreción de citocinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-12, se ha sugerido que la leptina puede ser un importante enlace entre la inflamación crónica y las alteraciones que se producen en las enfermedades autoinmunes (22-23).

También, se ha encontrado evidencia que indica que la leptina juega un papel importante en la formación de tumores mamarios, aunque no se han comprendido del todo los mecanismos. Para definir el rol de la leptina en el cáncer de mama, se identificaron los genes regulados por la leptina

Figura 4. Funciones biológicas de la leptina.



en células humanas de cáncer mamario usando un sistema de micro arreglos. Se encontró que la leptina regula diversos genes asociados al ciclo celular y la proliferación, relacionados con la síntesis de DNA y de la matriz extracelular, por lo que se llegó a la conclusión de que la leptina induce la proliferación, modifica la matriz extracelular y suprime la apoptosis, promoviendo así, el crecimiento y la sobrevivencia de células mamarias cancerígenas (24). De manera similar, en un estudio sobre los efectos de la leptina en la diabetes tipo I, se encontró que la leptina reduce la apoptosis de las células T por medio del aumento en la expresión de Bcl2, lo cual concuerda con otros estudios donde se sugiere la posibilidad de que la leptina pudiera interferir con la apoptosis de células Th1 patogénicas, promoviendo así su supervivencia y por consiguiente, un incremento en la severidad de la enfermedad (20).

La evidencia de la función reguladora de la leptina en el desarrollo y/o mantenimiento de las enfermedades autoinmunes ha permitido el desarrollo de varias estrategias dirigidas a la elaboración de antagonistas que inhiban los efectos autoinmunes debidos a la acción de la leptina. Sin embargo, el mayor reto en las enfermedades

autoinmunes es lograr interferir con los efectos adversos de la leptina en el sistema inmunológico, sin ocasionar un indeseable y considerable aumento de peso (25).

Con relación a lo anterior, se ha considerado que un posible mecanismo para controlar estas enfermedades, es desarrollar receptores solubles que se unan a su ligando (leptina), para prevenir su unión a receptores de membrana y por lo tanto de impedir una respuesta biológica. Sin embargo, aunque se han descrito varias isoformas del receptor de leptina, el funcionamiento de estos receptores solubles aún no se encuentra bien documentado. Otra estrategia para el control de enfermedades autoinmunes que se ha pensado es el uso de variantes mutantes de citocinas que poseen actividad antagonista, de modo que sean capaces de unirse al receptor con gran afinidad pero no de activarlo. Aunque han mostrado ser antagonistas *in vivo* es muy probable que sufran de una rápida eliminación por vía hepática, tal y como sucede con la leptina recombinante, la cual después de ser administrada, posee una vida media menor a dos horas (21).

Por último, el diseño de anticuerpos ha sido ampliamente estudiado extensamente debido a


su gran afinidad y especificidad. Se han utilizado antagonistas de la leptina para estudiar su efecto en diversos procesos, tales como homeostasis energética, secreción de prolactina y regulación de cicatrización de heridas; sin embargo, los efectos a largo plazo en el tratamiento con anticuerpos aún son objeto de estudio, en particular referidos al riesgo de infecciones oportunistas. Además, se ha considerado que el uso terapéutico de anticuerpos monoclonales de humano podría activar una respuesta inmune y ser neutralizados después de repetidas dosis (25).

Por último, dentro de las novedosas aplicaciones del papel biológico de la leptina, se encuentra su uso probable como coadyuvante en vacunas, basadas en células dendríticas. La leptina incrementa la capacidad de las células dendríticas inmaduras para activar células autólogas TCD8 productoras de perforinas e IFN- γ . Diversos estudios han remarcado el rol crítico que tienen las células TCD8 en la prevención y erradicación de tumores. Además, la leptina regula la migración de las células dendríticas a los nódulos linfáticos, a través del receptor de quimiocina CCR7, mediante la activación de vías específicas del arreglo del citoesqueleto. Debido a esto, se cree que una preparación de células dendríticas que posean tanto una alta capacidad migratoria como antitumoral, sería ideal para el desarrollo de vacunas anti-cancerígenas, donde la leptina sería un óptimo candidato como adyuvante para el desarrollo de la vacuna (26).

CONCLUSIONES

La gran cantidad de funciones desempeñadas por esta proteína reflejan su importancia en la homeostasis energética y en la regularización del sistema inmune. Puede indicarle al cerebro cuando es necesario ingerir alimentos y cuando detenerse (dependiendo de la cantidad de energía almacenada y de la actividad física), hasta la regulación y la eficacia de la respuesta inmune específica o inespecífica, contra agentes infecciosos. La diversidad de las funciones de la leptina evidencia su actividad pleiotrópica, que se refleja en la presencia y localización de su receptor en algunos tejidos y en las células del sistema inmune.

Ya que entre las funciones documentadas de la leptina se encuentran la regulación de la fagocitosis, la producción de citocinas pro-inflamatorias por células efectoras del sistema inmune, la proliferación de los linfocitos y las células dendríticas, entre otras, las posibilidades de emplear esta proteína con fines terapéuticos son enormes.

Sin embargo, a pesar de las ventajas que podría tener el uso de la leptina como agente terapéutico, debe considerarse su participación en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, dado que las acciones benéficas sobre el sistema inmune podrían ser las mismas responsables del desarrollo o agravamiento de algunas de estas enfermedades. Resulta esencial ampliar las investigaciones que permitan el buen uso de esta hormona-citocina. 

REFERENCIAS

1. Jiménez MC, Chávez FR (2003) Respuesta inmunológica en la obesidad. <http://www.facmed.unam.mx/pibc/segundo/guias/referencias/resinm.pdf>
2. Matarese G, Sanna V, Fontana S, Zappacosta S (2002) Leptin as a Novel Therapeutic Target for Immune Intervention. *Curr Drug Target-Inf Aller* 1:13-22.
3. Fantuzzi G (2005) Adipose tissue, adipokines and inflammation. *J Aller Clin Immunol* 115:911-919.
4. Büyükgebiz B, Öztürk Y, Yilmaz S, Arslan N (2003) Serum leptin concentrations in children with mild-to-moderate protein-energy malnutrition. *Pediatr Int* 45:550-554.
5. Hegyi K, Fülöp K, Kovács K, Tóth S, Falus A (2004) Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biol Int* 28:159-169.
6. Fantuzzi G, Faggionni R (2000) Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leuk Biol* 68:437-446.
7. Bernotiene E, Palmer G, Gabay C (2006) The role of leptin in innate and adaptative immune responses. *Arthritis Res Ther* 8:217-227.
8. Papathanassoglou E, El-Haschimi K, Chang Li X, Matarese G, Strom T, Mantzoros C (2006) Leptin receptor expression and signaling in lymphocytes: kinetics during lymphocyte activation, role in lymphocyte survival, and response to high fat diet in mice. *J Immunol* 176:7745-7752.
9. Myers M, Cowley M, Münzberg H (2008) Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. *Ann Rev Physiol* 70:537-556.
10. Kindt T, Golsby R A, Osborne B A (2007) *Inmunología de Kuby*. 6a Ed, Mc Graw Hill, México, pp 302-304.

11. Kim Y, Uotani S, Pierroz D, Flier J, Kahn B (1999) In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin. *Endocrinol* 141:2328-2339.
12. Fantuzzi, G (2006) Leptin: Nourishment for the immune system. *Eur J Immunol* 36:3101-3104.
13. Batra A, Okur B, Glauben R, Erben U, Ihbe J, Stroh T, Fedke I, Chang H, Siegmund B (2010). Leptin: a critical regulator of CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo. *Endocrinol* 151:56-62.
14. Mancuso P, Huffnagle G, Olszewski M, Phipps J, Peters-Golden M (2005) Leptin corrects host defense defects after acute starvation in murine Pneumococcal Pneumonia. *Am J Resp Cri Car Med* 173:212-218.
15. Iikuni, N, Lai Kwan Lam, Q, Lu, L, Matarese G, La Cava A (2008) Leptin and Inflammation. *Curr Immunol Rev* 4:70-79.
16. Savino W, Dardenne M, Velloso L, Silva-Barbosa S (2007) The thymus is a common target in malnutrition and infection. *Brit J Nut* 98:S11-S16.
17. Lord G, Matarese G, Howard J, Baker R., Bloom S (1998) Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nat* 394:897-900.
18. Fernández P, González C, Najib S, Martin C, Santos J, Sánchez, V (2008) Role of leptin in the immune system. *Curr Immunol Rev* 4:230-234.
19. Demas, G (2010) In vivo but not in vitro leptin enhances lymphocyte proliferation in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Gen Comp Endocrinol* 166:314-319.
20. Matarese G, Sanna V, Lechler R, Sarvetnick N, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A (2002) Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diab* 51:1356-1361.
21. Vadalacca M, Margiotta DPE, Navarini L, Afeltra A (2011) Leptin in immuno-rheumatological diseases. *Cell Mol Immunol* 8: 203-212.
22. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Päiväranta U, Moilanen T, Moilanen E (2009) Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage--mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production. *Mediators Inflamm*: 345838 Published online 2009 August 13. doi: 10.1155/2009/345838.
23. Harle P, Pongratz G, Weidler C et al (2004) Possible role of leptin in hypoandrogenicity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 63:809-816.
24. Perera C, Chin H (2008) Leptin-regulated gene expression in MCF-7 breast cancer cells, mechanistic insights into leptin-regulated mammary tumor growth and progression. *J Endocrinol* 199:221-233.
25. Peelman F, Iserentant H, Eyckerman S, Zabeau L, Tavernier J (2005) Leptin, immune responses and autoimmune disease. Perspectives on the use of leptin antagonists. *Curr Pharm Des* 11:539-548.
26. Mattioli B, Straface E, Matarrese P, Quaranta M, Giordani L, Malorn W, Viora M (2008) Leptin as an immunological adjuvant: enhanced migratory and CD8+T cell stimulatory capacity of human dendritic cells exposed to leptin. *FASEB J* 22:2012-2022.