

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA LEPTINA

Nuevas funciones neuroendocrinas de la leptina

Jesús Argente^{1,2,3}, Julie A. Chowen^{1,3}¹Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicios de Pediatría y Endocrinología. Instituto de Investigación La Princesa. Madrid²Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría.³CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBERobn). Instituto de Salud Carlos III. Madrid*Resumen*

Desde su descubrimiento en 1994, la leptina ha generado más de 25.000 artículos científicos. Los mecanismos que analizan la función de la leptina en el control del apetito y la saciedad, han sido objeto de la mayor parte de esta investigación. No obstante, en los últimos años se ha demostrado que esta hormona forma parte de numerosas funciones fisiológicas que incluyen el desarrollo cerebral, la reproducción, respuestas inmunes, cáncer, metabolismo óseo, conocimiento y memoria. De forma sucinta se revisan los avances efectuados en la comprensión de las funciones de la leptina

Palabras clave: Metabolismo, conocimiento, memoria, reproducción, hueso, astrocito.

Summary

Since its discovery in 1994 leptin has been the subject of over 25,000 peer reviewed scientific articles. The mechanisms underlying the role of leptin in the control of appetite and satiety have been the subject of the majority of this investigation. However, in recent years this hormone has been shown to be involved in numerous other physiological functions including brain development, reproduction, immune responses, cancer, bone metabolism, cognition and memory. Here we briefly review the advances made in understanding the functions of leptin.

Key words: Metabolism, cognition, memory, reproduction, bone, astrocyte.

Descubrimiento de la leptina

Durante muchos años se sospechó que los adipocitos participaban activamente en el control de la homeostasis energética, con una señal hipotética de un "adipostato" para indicar la cantidad de energía almacenada en las reservas tisulares.

En 1994, con el descubrimiento del gen mutante responsable de la obesidad en el ratón ob/ob por Zhang *et al.* ⁽¹⁾, esta teoría comenzó a ganar terreno. Esta nueva hormona, denominada leptina, del griego *leptos* (delgado), ha sido el foco de una extraordinaria investigación desde entonces. En el ser humano, el gen de la leptina se localiza en el cromosoma 7, con una secuencia de aminoácidos que muestra una homología de aproximadamente el 84% y una región 3'-no traducida que muestra una homología en torno al 30% con la secuencia del ratón ⁽²⁾. Aunque se expresa ampliamente en el tejido adiposo, la leptina también se produce a niveles bajos en otros tejidos ^(1,2).

La importancia de este descubrimiento es evidente por la inmediata plétora de publicaciones sobre las funciones fisiológicas de esta proteína, con nuevas funciones y mecanismos de la leptina que aún se continúan describiendo. El año siguiente a su descubrimiento, se demostró que el producto del gen ob tenía efectos reductores de peso y se postuló como una señal periférica importante de la adiposidad para el control central del metabolismo ⁽³⁻⁵⁾. Se comprobó que la proteína recombinante reducía la ingesta y el peso corporal en el ratón ob/ob ^(4,6), así como en el ratón en ayunas ⁽⁷⁾.

Se demostró que la leptina circulaba en suero, con una expresión incrementada en animales obesos, reduciendo sus niveles el ayuno e incrementándolos la ingesta ^(8,9). Se demostró que la expresión de este gen se incrementaba en tejido adiposo y que sus niveles séricos en el ser humano obeso estaban elevados ^(10,11).

Desde su descubrimiento, se han efectuado avances relevantes en nuestra comprensión del control metabólico, incluyendo los mecanismos diversos de acción de la leptina sobre los circuitos del con-

trol metabólico; sin embargo, es en la actualidad cuando es perfectamente nítido que la leptina está relacionada con múltiples procesos, al margen de la estimulación de la saciedad.

El receptor de leptina y su distribución en el cerebro

La clonación del primer receptor de leptina (OB-R) se efectuó en el ratón por Tartaglia *et al.* ⁽¹²⁾. En la actualidad, se conocen al menos seis isoformas de este receptor (OB-Ra, Rb, Rc, Rd, Re y Rf) en el ratón ⁽¹³⁾. Las mutaciones de este gen generan el fenotipo obeso del ratón db/db y ratas obesas ⁽¹³⁻¹⁶⁾ y se ha demostrado que son la causa de la obesidad en un número limitado de seres humanos con obesidad extrema ⁽¹⁷⁾.

Se ha demostrado que el receptor de la leptina se expresa en casi todos los tejidos ⁽¹²⁾, aunque la mayoría de estos transcritos corresponden a formas intracelulares pequeñas del receptor ⁽¹⁸⁾. Niveles elevados de su forma larga se expresan en el hipotálamo, tanto en roedores como en humanos ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Además del hipotálamo, se observa expresión de dicho receptor en hipocampo, tálamo, tronco cerebral, cerebelo, tracto olfatorio, sustancia *nigra* y córtex piriforme ⁽²¹⁻²⁴⁾. Esta amplia distribución sugiere que la leptina tiene numerosos efectos sobre el sistema nervioso central.

En el hipotálamo, la forma larga de este receptor se detecta en los núcleos arcuato, ventromedial, paraventricular y dorsomedial ⁽²³⁾, áreas fuertemente asociadas con el control del apetito y del metabolismo. El hipocampo también muestra niveles elevados de expresión del receptor de leptina ⁽²⁴⁾, donde esta hormona se ha demostrado es capaz de modular la transmisión sináptica ⁽²⁵⁾. Este receptor también se expresa activamente en el núcleo premamilar ventral, pudiendo estar involucrado en procesos reproductivos ^(24, 26, 27). En el tronco cerebral, los receptores funcionales de leptina se han demostrado en el núcleo dorsal del rafe, parabraquial lateral, núcleo de Edinger-Westphal y núcleo del tracto solitario (NTS) ⁽²⁸⁾.

Efectos metabólicos centrales de la leptina

Muchos de los efectos metabólicos de la leptina son atribuibles a sus acciones en el hipotálamo a través de la activación de la forma larga de su receptor, Ob-Rb y la activación de las vías de señalización intracelular JAK/STAT. La leptina también afecta el balance energético en el hipotálamo mediante defosforilación e inhibición de AMP cíclico ⁽²⁹⁾. En el núcleo arcuato, los efectos de la leptina sobre las neuronas NPY/AgRP y POMC han sido ampliamente estudiados ^(30,31). La leptina estimula las neuronas de POMC e inhibe las neuronas orexi-

genicas de NPY/AgRP ^(30,31), con efectos directos sobre las poblaciones neuronales que han demostrado expresar el receptor de esta hormona ^(32,33). La leptina también estimula el gasto energético por activación de la expresión del receptor de leptina expresando el factor esteroideogénico 1 (SF-1) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el núcleo VMH y orexinas y hormona concentradora de melatonina (MCH) en el LH ⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Los efectos de la leptina sobre el metabolismo no se limitan a modificaciones en la producción o secreción de neuropéptidos. En efecto, esta hormona también induce rápidas modificaciones en la conectividad sináptica de poblaciones neuronales relacionadas con el control metabólico ⁽³⁷⁾. Es posible que parte de estos cambios en la conectividad sináptica afecten a modificaciones rápidas en la morfología de los astrocitos ⁽³⁸⁾. De hecho, la mayoría de los estudios relacionados con los efectos de la leptina sobre el cerebro se han focalizado sobre las respuestas neuronales a esta hormona. No obstante, los astrocitos también expresan receptores de leptina y la obesidad induce receptores funcionales de leptina en los astrocitos hipotalámicos ^(39,40), sugiriendo que son fisiológicamente relevantes. La leptina también modifica la capacidad de los astrocitos para captar glutamato y glucosa ⁽⁴¹⁾, lo que altera el ambiente sináptico y metabólico de las neuronas (Figura 1). La microglía expresa formas diferentes del receptor de leptina ⁽⁴²⁾, encontrándose estas células posiblemente involucradas en la producción de citoquinas inducidas por leptina.

Efectos del desarrollo y modificaciones estructurales en el cerebro

Existen evidencias sólidas que indican que la leptina desempeña una función relevante en el desarrollo del cerebro. En roedores existe una fuente de leptina durante las dos primeras semanas de vida ⁽⁴³⁾, coincidiendo con el desarrollo de los circuitos hipotalámicos involucrados en el control metabólico ^(44,45). En este momento postnatal temprano, se considera que la leptina tiene un efecto escaso sobre la ingesta ^(46,47), actuando preferentemente como un factor trófico ^(44,45). La leptina también influye en el desarrollo cortical y del hipocampo, encontrándose afectadas tanto las neuronas como las células de la glía ^(48,49).

Aunque algunos efectos del desarrollo de la leptina parecen tener una ventana crítica de respuesta óptima, otros pueden ser efectos con respuesta incluso en el adulto. Por ejemplo, se ha demostrado que la leptina induce modificaciones estructurales en la materia gris de los pacientes adultos con deficiencia de leptina ⁽⁵⁰⁾. Estos cambios son anatómicamente específicos, siendo el cerebelo una de las áreas más afectadas. Junto a ello, el tratamiento

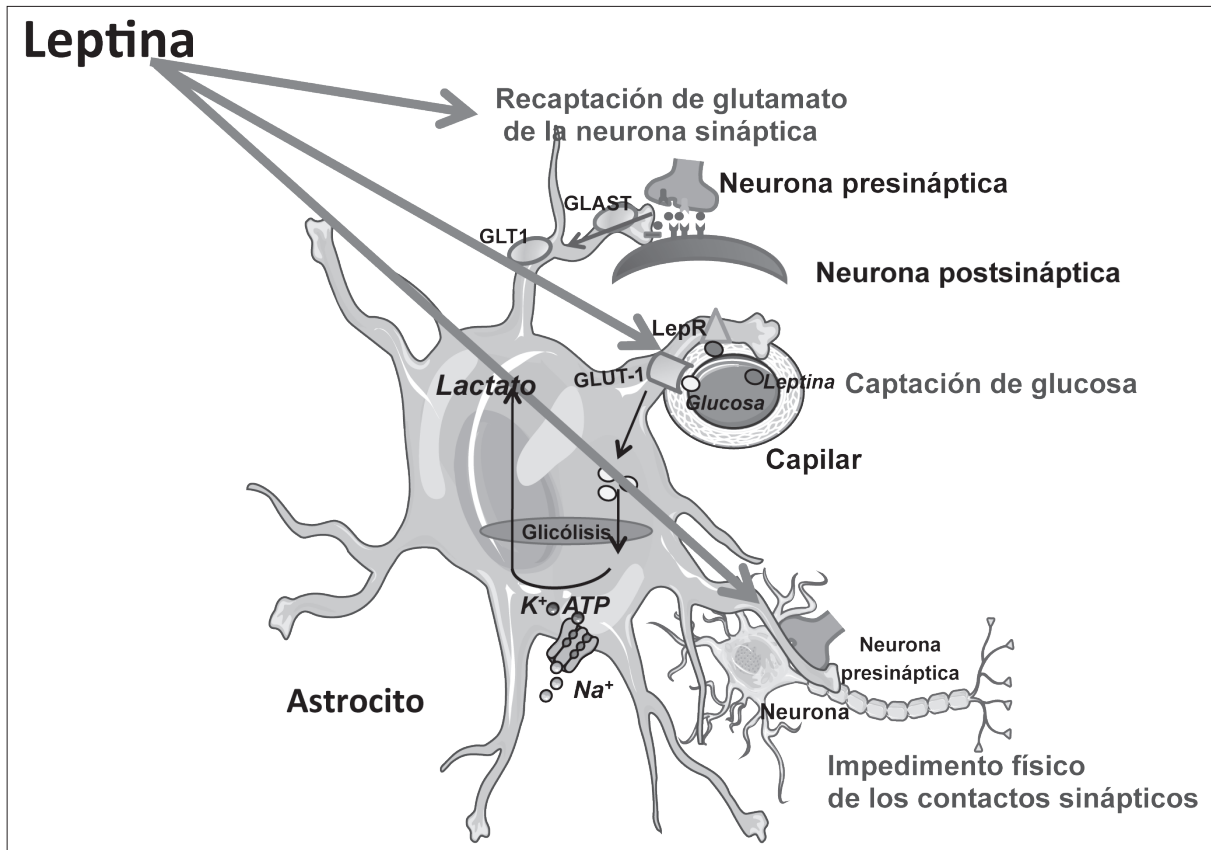


Figura 1. Representación esquemática de las diferentes funciones de la leptina sobre los astrocitos, incluyendo la recaptación de glutamato, el transporte de glucosa y los cambios morfológicos asociados con modificaciones en los contactos sinápticos en las neuronas próximas.

con leptina en un paciente deficitario de ésta, provocó cambios estructurales en amígdala, córtex orbitofrontal y en área de sustancia *nigra*/ventral⁽⁵¹⁾. Por tanto, el tratamiento con leptina en sujetos deficientes de leptina puede tener efectos beneficiosos en otras funciones que las propias relacionadas con el control del peso y el apetito.

Leptina y control neuroendocrino de la reproducción

La evidencia directa de que la leptina estaba involucrada en la reproducción se obtuvo de estudios en ratones con carencia de esta hormona (*ob/ob*) al demostrar que eran infértiles y que esta situación podía modificarse mediante tratamiento con leptina⁽⁵²⁾. Los seres humanos deficientes en leptina debido a mutaciones de su gen en homocigosis, presentan hipogonadismo hipogonadotropo. El tratamiento a largo plazo con leptina recombinante restaura la secreción gonadotrofica pulsátil nocturna en estos pacientes⁽⁵³⁾. Los seres humanos con deficiencia del receptor de leptina muestran diferentes grados de hipogonadismo hipogonadotropo⁽¹⁷⁾. En pacientes con amenorrea hipotalámica debida a delgadez extrema, el tratamiento con leptina recombinante ha sido capaz de restaurar la pulsatilidad de la secreción gonadotrofica⁽⁵⁴⁾.

La leptina estimula la secreción de la hormona estimulante de gonadotrofinas (GnRH) en el hipotálamo, pero estas neuronas carecen de receptores de leptina⁽⁵⁵⁾. Las kisspeptinas estimulan la secreción de gonadotrofinas, la apertura vaginal en las ratas jóvenes e inducen ovulación⁽⁵⁶⁾. Las neuronas de Kiss 1 expresan receptores de leptina⁽⁵⁷⁾, habiéndose propuesto a la leptina como modulador de la pubertad a través de esta población neuronal; sin embargo, un estudio reciente⁽²⁷⁾ ha demostrado que la delección del receptor de leptina de las neuronas hipotalámicas de Kiss 1 no genera ningún efecto sobre el desarrollo puberal y la fertilidad. Por el contrario, tanto la pubertad como la fertilidad se bloqueaban por la delección de este receptor en el núcleo premamilar ventral. Una hipótesis plausible es que la leptina actúara a través de un complejo sistema que incluyera neuronas Kiss1, POMC y NPY/AgRP en el núcleo arcuato para modular la reproducción⁽⁵⁸⁾.

Leptina, aprendizaje y memoria

La leptina afecta al aprendizaje y la memoria a través de la modulación de la potenciación y depresión a largo plazo en el hipocampo⁽⁵⁹⁾, posiblemente debido a sus efectos sobre la plasticidad sináptica en este área cerebral^(59,60). Parte de los

efectos de la leptina sobre la memoria, en particular sobre la memoria a largo plazo y en situaciones de enfermedad, podría estar mediado a través de la inducción de la proliferación de neuronas y neuroprotección⁽⁶¹⁾.

La señalización incrementada de leptina en el hipocampo se asocia con inhibición de la memoria relacionada con la alimentación, dando lugar a una disminución de la ingesta⁽⁶²⁾. Sin embargo, la leptina mejora el aprendizaje espacial y la memoria^(63,64). Además, en estudios animales, se ha demostrado que la leptina también mejora la estructura cognitiva^(63,64). En un caso de un sujeto deficiente en leptina, el tratamiento con leptina se asoció con mejoría en las pruebas neurocognitivas⁽⁶⁵⁾. Se ha sugerido que esta hormona mejora la memoria en situaciones patológicas, como la enfermedad de Alzheimer^(61,66). Los animales tratados con leptina muestran una disminución en los depósitos amiloides y en los niveles de tau fosforilado que se asocia con mejoras conductuales⁽⁶⁶⁾. Aún debe demostrarse si al menos algunos de estos efectos son debidos a acciones de la leptina sobre la motivación en la ingesta y mejoría general.

Leptina y conducta

Es conocido que el estatus nutricional influencia la conducta, siendo estos efectos mediados, al menos en parte, a través de cambios en los niveles circulantes de hormonas metabólicas. Cuando un individuo está malnutrido o en balance energético negativo, la apetencia por el alimento se incrementa⁽⁶⁷⁾. La leptina reduce la conducta de búsqueda de compensación y reduce la búsqueda de alimento^(68,69).

La señalización de la leptina está directamente relacionada con las vías de recompensa, modulando las neuronas dopaminérgicas que se proyectan al núcleo *accumbens*, parte de los ganglios basales^(70,71).

Los pacientes deficitarios en leptina tienen diferentes preferencias y percepciones alimentarias comparado con los individuos normales⁽⁷²⁻⁷⁴⁾. Estos cambios en las preferencias alimentarias pueden normalizarse con el tratamiento con leptina⁽⁷²⁻⁷⁴⁾. Estas modificaciones en la percepción y preferencia de alimentos se añaden a una ingesta incrementada en pacientes con deficiencia de leptina.

También se ha sugerido que la leptina posee efectos antidepresivos. El estrés crónico puede inducir un déficit hedónico que se revierte mediante la administración de leptina, aunque el tratamiento con leptina se cree no afecta a la respuesta hedónica en las ratas no estresadas⁽⁷⁵⁾. Algunos estudios han asociado acciones centrales de la leptina con obesidad asociada a depresión, sugiriendo que es

debido a alteración de la actividad de la leptina en el hipocampo⁽⁷⁶⁾. Por tanto, el efecto de la leptina sobre la depresión puede depender no solamente del estado metabólico basal, incluyendo si existe resistencia a la insulina, sino también sobre otros parámetros endocrinos como el estrés.

Leptina y el sistema inmune

La relación entre la obesidad y el sistema inmune conforma un área de investigación muy activa, siendo la leptina el foco primario de investigación. La leptina promueve acciones fagocíticas de macrófagos e incrementa la secreción de citoquinas proinflamatorias. Además, estimula la proliferación de monocitos y participa en la diferenciación, proliferación y activación de células *natural killer*. Asimismo, la leptina también modula la proliferación de linfocitos, pero en una célula de forma específica y en combinación con otros inmunoestimulantes.

Además, la leptina controla negativamente la proliferación de células Treg, las cuáles controlan la tolerancia inmune. Estas células no solamente responden a la leptina, sino que también la producen⁽⁷⁷⁾. La relación entre la leptina, las células Treg, la disfunción inmune y las enfermedades autoinmunes, será sin duda un área de rápido desarrollo en el futuro inmediato.

Leptina y hueso

La leptina actúa sobre el hueso de forma diferencial si lo hace vía central o vía periférica. En efecto, vía central, la leptina induce la formación de hueso cortical merced a la activación de la vía simpática β_1 y/o del eje GH-IGF-I. Únicamente induce remodelación del hueso trabecular con pérdida en volumen gracias a la activación de la simpática β_2 (78).

Por el contrario, periféricamente, la leptina interactúa con las células de la médula ósea estromal y los osteoblastos, incrementando la masa ósea en su conjunto⁽⁷⁹⁾.

La leptina también estimula las células del estroma incrementando la expresión de osteoprotegerina y disminuyendo su ligando RANKL, generando una disminución de la osteoclastogénesis.

La hipoleptinemia podría incrementar el riesgo de fracturas. Todavía es una materia de debate si la administración de leptina en pacientes con lipofistrotrofia e hipoleptinemia pudiera tener un efecto sobre la prevención o tratamiento de las fracturas⁽⁸⁰⁾.

Otros efectos

Se ha sugerido que la leptina tiene efectos epilépticos, afectando directamente a los canales de calcio

y potasio⁽⁸¹⁾. También se ha sugerido que la leptina desempeña una función en los tumores cerebrales y en su grado de malignidad⁽⁸²⁾. Además, esta hormona tiene actividad mitogénica en un número de tipos celulares⁽⁸³⁻⁸⁵⁾, con antagonistas específicos para el receptor de leptina que inhiben la proliferación de células cancerosas⁽⁸⁶⁾. La inducción por la leptina de la migración e invasión de las células de glioma se efectúa a través de la estimulación de la matriz metaloproteínasa-13 (MMP-13)⁽⁸⁷⁾. No obstante, aún se requiere mucha investigación para determinar la función precisa de esta hormona en el cáncer cerebral.

Se ha sugerido que la leptina enlentece el proceso de amiloidogénesis, lo que podría enlentece procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer^(88,89) y mejorar la función cognitiva⁽⁹⁰⁾.

Consideraciones finales

El adipocito es un órgano endocrino que está en diálogo constante con el sistema nervioso central. La leptina es la adipoquina más relevante. Junto a la proteína ghrelina regulan el apetito y la saciedad.

Se ha demostrado que la leptina circula en plasma, que existe un dimorfismo sexual en la adolescencia y se ha clonado y caracterizado su gen, comprobándose la existencia de mutaciones en el mismo en el ser humano, cosegregando con un fenotipo de obesidad. Posteriormente se clonó su receptor, existiendo al menos seis isoformas del mismo. La forma larga del mismo, se expresa preferentemente en hipotálamo, indicando que la leptina posee efectos metabólicos centrales que no se limitan a la producción o secreción de neuropéptidos, sino también a generar cambios en la conectividad sináptica que afectan a la morfología de los astrocitos. Además, la leptina, modifica la capacidad de los astrocitos para captar glutamato y glucosa, alterando el ambiente sináptico y metabólico neuronal.

La leptina posee una función relevante en el desarrollo del cerebro, induciendo modificaciones estructurales de la materia gris en pacientes con deficiencia de leptina.

Además, la leptina participa en el control neuroendocrino de la reproducción, probablemente modulando un complejo sistema neuronal en el que se incluye Kiss1.

La participación de la leptina en la memoria, aprendizaje y conducta es hoy incuestionable, estando relacionada con las vías de recompensa a través de la modulación de las neuronas dopaminérgicas.

La importancia de la leptina en el sistema inmune es un área de gran investigación, conociéndose

que promueve acciones fagocíticas de macrófagos e incrementa la secreción de citoquinas proinflamatorias, estimulando la proliferación de monocitos y participando en la diferenciación, proliferación y activación de las células *natural killer*.

La leptina actúa sobre el hueso de forma diferencial en función de que ejerza sus acciones central (formación de hueso cortical) o periféricamente (incrementando la masa ósea en su conjunto).

La leptina podría intervenir en el cáncer cerebral, de forma aún no determinada, y en enlentecer procesos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer.

En conclusión, el descubrimiento de la leptina ha generado el nacimiento de un nuevo sistema endocrino con amplias funciones neuroendocrinas, de neuroplasticidad y neuroprotección.

Agradecimientos: Los autores reciben financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación (BFU2011-27492), Fondo de Investigación Sanitaria (PI1302195), Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III y Fundación de Endocrinología y Nutrición.

Bibliografía

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
2. Green ED, Maffei M, Braden VV, Proenca R, DeSilva U, Zhang Y, Chua SC Jr, Leibel RL, Weissenbach J, Friedman JM. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res* 1995;5:5-12.
3. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-546.
4. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-543.
5. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adi-

- posity and central neural networks. *Science* 1995;269:546-549.
6. Weigle DS, Bukowski TR, Foster DC, Holderman S, Kramer JM, Lasser G, Lofton-Day CE, Prunkard DE, Raymond C, Kuijper JL. Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. *J Clin Invest* 1995;96:2065-2070.
 7. Rentsch J, Levens N, Chiesi M. Recombinant ob-gene product reduces food intake in fasted mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:131-136.
 8. Ogawa Y, Masuzaki H, Isse N, Okazaki T, Mori Y, Shigemoto M, Satoh N, Tamura N, Hosoda K, Yoshimasa Y, Jingami H, Kawada T, Nakao K. Molecular cloning of rat obese cDNA and augmented gene expression in genetically obese Zucker fatty (fa/fa) Rats. *J Clin Invest* 1995;96:1647-1652.
 9. Frederich RC, Löllmann B, Hamann A, Napolitano-Rosen A, Kahn BB, Lowell BB, Flier JS. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *J Clin Invest* 1995;96:1658-1663.
 10. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med* 1995;1:953-956.
 11. Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995;1:950-953.
 12. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-1271.
 13. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632-635.
 14. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996;84:491-495.
 15. Chua SC Jr, Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, Leibel RL. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science* 1996;271:994-996.
 16. Phillips MS, Liu Q, Hammond HA, Dugan V, Hey PJ, Caskey CJ, Hess JF. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nat Genet* 1996;13:18-19.
 17. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, Lank E, Bottomley B, Lopez-Fernandez J, Ferraz-Amaro I, Dattani MT, Ercan O, Myhre AG, Retterstol L, Stanhope R, Edge JA, McKenzie S, Lessan N, Ghodsi M, De Rosa V, Perna F, Fontana S, Barroso I, Undlien DE, O'Rahilly S. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007;356:237-247.
 18. Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Heim MH, Skoda RC. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:6231-6235.
 19. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996;98:1101-1106.
 20. Burguera B, Couce ME, Long J, Lamsam J, Laakso K, Jensen MD, Parisi JE, Lloyd RV. The long form of the leptin receptor (OB-Rb) is widely expressed in the human brain. *Neuroendocrinology* 2000;71:187-195.
 21. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 1998;395:535-547.
 22. Figlewicz DP, Evans SB, Murphy J, Hoen M, Baskin DG. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Res* 2003;964:107-115.
 23. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996;387:113-116.
 24. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 1998;395:535-547.

25. Harvey J. Novel actions of leptin in the hippocampus. *Ann Med* 2003;35:197–206.
26. Leshan RL, Louis GW, Jo Y-H, Rhodes CJ, Munzberg H, Myers MG Jr. Direct innervations of GnRH neurons by metabolic- and sexual odorant-sensing leptin receptor neurons in the hypothalamic ventral premammillary nucleus. *J Neurosci* 2009;29:3138–3147.
27. Donato J Jr, Cravo RM, Frazão R, Gautron L, Scott MM, Lachey J, Castro IA, Margatho LO, Lee S, Lee C, Richardson JA, Friedman J, Chua S Jr, Coppari R, Zigman JM, Elmquist JK, Elias CF. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *J Clin Invest* 2011;121:355–368.
28. Scott MM, Lachey JL, Sternson SM, Lee CE, Elias CF, Friedman JM, Elmquist JK. Leptin targets in the mouse brain. *J Comp Neurol* 2009;514:518–532.
29. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Fofelle F, Ferre, P, Birnbaum MJ. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 2004;428:569–574.
30. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DF. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661–671.
31. Cowley MA, Smart JL, Runinstein M, Cerdán MG, Dian S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001;411:480–484.
32. Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. *Diabetes* 1999;48:828–833.
33. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997;138:4489–4492.
34. Dhillon H, Zigman JM, Ye C, Lee CE, McGovern RA, Tang V, Kenny CD, Christiansen LM, White RD, Edelstein EA, Coppari R, Balthasar N, Cowley MA, Chua S Jr, Elmquist JK, Lowell BB. Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis. *Neuron* 2006;49:191–203.
35. Kublaoui BM, Holder JL Jr, Gemelli T, Zinn AR. Sim1 haploinsufficiency impairs melanocortin mediated anorexia and activation of paraventricular nucleus neurons. *Mol Endocrinol* 2006;20:2483–2492.
36. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* 2001;15:1748–1757.
37. Pinto S, Roseberry AG, Liu H, Diano S, Shanabrough M, Cai X, Friedman JM, Horvath TL. Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science* 2004;304:110–115.
38. García-Cáceres C, Fuente-Martín E, Burgos-Ramos E, Granado M, Frago LM, Barrios V, Horvath T, Argente J, Chowen JA. Differential acute and chronic effects of leptin on hypothalamic astrocyte morphology and synaptic protein levels. *Endocrinology* 2011;152:1809–1818.
39. Hsueh H, He Y, Kastin AJ, Tu H, Markadakis EN, Rogers RC, Fossier PB, Pan W. Obesity induces functional astrocytic leptin receptors in hypothalamus. *Brain* 2009;132:889–902.
40. Pan W, Hsueh H, He Y, Sakharkar A, Cain C, Yu C, Kastin AJ. Astrocyte leptin receptor (ObR) and leptin transport in adult-onset obese mice. *Endocrinology* 2008;149:2798–806.
41. Fuente-Martín E, García-Cáceres C, Granado M, de Ceballos ML, Sánchez-Garrido MÁ, Sarman B, Liu ZW, Dietrich MO, Tena-Sempere M, Argente-Arizón P, Díaz F, Argente J, Horvath TL, Chowen JA. Leptin regulates glutamate and glucose transporters in hypothalamic astrocytes. *J Clin Invest*. 2012;122:3900–3913.
42. Tang CH, Lu DY, Yang RS, Tsai HY, Kao MC, Fu WM, Chen YF. Leptin-induced IL-6 production is mediated by leptin receptor, insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, NF-kappaB, and p300 pathway in microglia. *J Immunol* 2007;179:1292–1302.
43. Ahima R, Prabakaran D, Flier J. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998;101:1020–1027.
44. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci* 2004;24:2797–2805.

45. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004;304:108–110.
46. Mistry A, Swick A, Romsos D. Leptin alters metabolic rates before acquisition of its anorectic effect in developing neonatal mice. *Am J Physiol* 1999;277:R742–R747.
47. Proulx K, Richard D, Walker CD. Leptin regulates appetite-related neuropeptides in the hypothalamus of developing rats without affecting food intake. *Endocrinology* 2002;143:4683–4692.
48. Udagawa J, Hashimoto R, Suzuki H, Hatta T, Sotomaru Y, Hioki K, Kagohashi Y, Nomura T, Minami Y, Otani H. The role of leptin in the development of the cerebral cortex in mouse embryos. *Endocrinology* 2006;147:647–658.
49. Walker CD, Long H, Williams S, Richard D. Long-lasting effects of elevated neonatal leptin on rat hippocampal function, synaptic proteins and NMDA receptor subunits. *J Neurosci Res* 2007;85:816–828.
50. London ED, Berman SM, Chakrapani S, Delibasi T, Monterosso J, Erol HK, Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. Short-term plasticity of gray matter associated with leptin deficiency and replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1212–1220.
51. Frank S, Heni M, Moss A, von Schnurbein J, Fritsche A, Häring HU, Farooqi S, Preissl H, Wabitsch M. Leptin therapy in a congenital leptin-deficient patient leads to acute and long-term changes in homeostatic, reward, and food-related brain areas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1283–1287.
52. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Gen* 1996;12:318–320.
53. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879–884.
54. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, Karalis A, Mantzoros CS. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004;351:987–997.
55. Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, Liu X, Phipps SJ, Kemp CJ, Herbison AE, Grattan DR, Anderson GH. Leptin indirectly regulates GnRH neuronal function. *Endocrinology* 2009;150:2805–2812.
56. Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Gaytan F, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by kiss-1 peptide, the endogenous ligand of gpr54. *J Physiol* 2004;561:379–386.
57. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. Kiss-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol* 2006;18:298–303.
58. Fu L-Y, van den Pol AN. Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism. *J Neurosci* 2010;30:10205–10219.
59. Li XL, Aou S, Oomura Y, Hori N, Fukunaga K, Hori T. Impairment of long-term potentiation in leptin receptor deficient rodents. *Neuroscience* 2002;113:607–615.
60. Shanley LJ, Irving AJ, Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci* 2001;21:RC186.
61. Pérez-González R, Antequera D, Vargas T, Spuch C, Bolós M, Carro E. Leptin induces proliferation of neuronal progenitors and neuroprotection in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;24:17–25.
62. Kanoski SE, Hayes MR, Greenwald HS, Fortin SM, Gianessi CA, Gilbert JR, Grill HJ. Hippocampal leptin signaling reduces food intake and modulates food-related memory processing. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1859–1870.
63. Oomura Y, Hori N, Shiraishi T, Fukunaga K, Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T, Ishibashi M, Aou S, Li XL, Kohno D, Uramura K, Sougawa H, Yada T, Wayner MJ, Sasaki K. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. *Peptides* 2006;27:2738–2749.
64. Oomura Y, Aou S, Fukunaga K, Moriguchi S, Sasaki K. Prandial increases of leptin and orexin in the brain modulate spatial learning and memory. *Neurosci Behav Physiol* 2011;41:233–242.
65. Paz-Filho GJ, Babikian T, Asarnow R, Esposito K, Erol HK, Wong ML, Licinio J. Leptin repla-

- cement improves cognitive development. *PLoS ONE* 2008;3:e3098.
66. Greco SJ, Bryan KJ, Sarkar S, Zhu X, Smith MA, Ashford JW, Johnston JM, Tezapsidis N, Casadesus G. Leptin reduces pathology and improves memory in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;19:1155-1167.
 67. Martos-Moreno GA, Chowen JA, Argente J. Metabolic signals in human puberty: effects of over and undernutrition. *Mol Cell Endocrinol* 2010;324:70-81.
 68. Figlewicz DP, Higgins MS, Ng-Evans SB, Havel PJ. Leptin reverses sucrose-conditioned place preference in food-restricted rats. *Physiol Behav* 2001;73:229-234.
 69. Fulton S, Woodside B, Shizgal P. Modulation of brain reward circuitry by leptin. *Science*. 2000;287:125-128.
 70. Pissios P, Maratos-Flier E. More than satiety: central serotonin signaling and glucose homeostasis. *Cell Metab* 2007;6:345-347.
 71. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 2006;51:801-810.
 72. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 2007;317:1355.
 73. Baicy K, London E, Monterosso J, Wong ML, Delibasi T, Sharma A, Licinio J. Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18276-18279.
 74. Licinio J, Milane M, Thakur S, Whelan F, Yildiz BO, Delibasi T, de Miranda PB, Ozata M, Bolu E, Depaoli A, Wong ML. Effects of leptin on intake of specific micro- and macronutrients in a woman with leptin gene deficiency studied off and on leptin at stable body weight. *Appetite* 2007;49:594-599.
 75. Lu X-Y, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: A potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:1593-1598.
 76. Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, Ebihara K, Kusakabe T, Hosoda K, Nakao K. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology* 2011;152:2634-2643).
 77. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V, Horvath TL, La Cava A. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol Med*. 2010;16:247-256.
 78. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporosis Int* 2008; 19:905-912.
 79. Bartell MSM, Rayalam S, Ambati S, Gadamm DR, Hartzell DL, Hamrick M, *et al.* Central (ICV) leptin injection increases bone formation density, muscle mass, serum IGF-1 and the expression of osteogenic genes in leptin-deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1710-1720
 80. Dalamaga M, Chou SH, Shields K, Papageorgiou P, Polyzos SA, Mantzoros CS. Leptin and the intersection of Neuroendocrinology and Metabolism: Current evidence and therapeutic perspectives. *Cell Metab* 2013;18:29-42
 81. Xu L, Rensing N, Yang XF, Zhang HX, Thio LL, Rothman SM, Weisenfeld AE, Wong M, Yamada KA. Leptin inhibits 4-aminopyridine- and pentylenetetrazole-induced seizures and AMPAR-mediated synaptic transmission in rodents. *J Clin Invest* 2008;118: 272-280.
 82. Riolfi M, Ferla R, Del Valle L, Piña-Oviedo S, Scalaro L, Micciolo R, Guidi M, Terrasi M, Cetto GL, Surmacz E. Leptin and its receptor are overexpressed in brain tumors and correlate with the degree of malignancy. *Brain Pathol* 2010;20:481-489.
 83. Saxena NK, Titus MA, Ding X, Floyd J, Srinivasan S, Sitaraman SV, Anania FA. Leptin as a novel profibrogenic cytokine in hepatic stellate cells: mitogenesis and inhibition of apoptosis mediated by extracellular regulated kinase (Erk) and Akt phosphorylation. *FASEB J* 2004;18:1612-1614.
 84. Lautenbach A, Budde A, Wrann CD, Teichmann B, Vieten G, Karl T, Nave H. Obesity and the associated mediators leptin, estrogen and IGF-I enhance the cell proliferation and early tumorigenesis of breast cancer cells. *Nutr Cancer* 2009;61:484-491.
 85. López Fontana CM, Maselli ME, Pérez Elizalde RF, Di Milta Mónaco NA, Uvilla Recupero AL, López Laur JD. Leptin increases prostate cancer aggressiveness. *J Physiol Biochem*. 2011;67:531-538

86. Otvos L Jr, Kovalszky I, Scolaro L, Sztodola A, Olah J, Cassone M, Knappe D, Hoffmann R, Lovas S, Hatfield MP, Beko G, Zhang S, Wade JD, Surmacz E. Peptide-based leptin receptor antagonists for cancer treatment and appetite regulation. *Biopolymers* 2010;96:117-125.
87. Yeh WL, Lu DY, Lee MJ, Fu WM. Leptin induces migration and invasion of glioma cells through MMP-13 production. *Glia* 2009;57:454-464.
88. Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, Zhu X, Su B, Casadesus G, Ashford JW, Smith MA, Tezapsi N. Leptin reduces Alzheimer's disease-related tau phosphorylation in neuronal cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008;376:536-541.
89. Greco SJ, Sarkar S, Casadesus G, Zhu X, Smith MA, Ashford JW, Johnston JM, Tezapsidis N. Leptin inhibits glycogen synthase kinase-3 to prevent tau phosphorylation in neuronal cells. *Neuroscience Letters* 2009;455:191-194
90. Tezapsidis N, Johnston JM, Smith MA, Ashford JW, Casadesus G, Robakis NK, Wolozin B, Perry G, Zu X, Greco SJ, Sarkar S. Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2009;16:731-740.