

## Neurocircuitos hipotalámicos y del tronco encefálico que controlan el equilibrio energético homeostático

Marc Schneeberger<sup>1,2,3</sup>, Ramon Gomis<sup>1,2,3</sup> y Marc Claret<sup>1,3,\*</sup>

<sup>1</sup>Diabetes y Obesidad Investigación Laboratorio, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), 08036 Barcelona, España.

<sup>2</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic. Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, 08036 Barcelona, España.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), 08036 Barcelona, España.

\* Autor correspondiente

## **Resumen**

**Las alteraciones en el mantenimiento adecuado del equilibrio energético provocan graves trastornos metabólicos, como la obesidad. En los mamíferos, este complejo proceso está orquestado por circuitos neuronales múltiples y distribuidos. Los neurocircuitos hipotalámicos y del tronco encefálico están implicados de manera crítica en la detección de factores circulantes y locales que informan sobre el estado energético del organismo. La integración de estas señales culmina en la generación de respuestas fisiológicas específicas y coordinadas destinadas a regular el equilibrio energético mediante la modulación del apetito y el gasto energético. En este artículo revisamos los conocimientos actuales sobre la regulación homeostática del equilibrio energético, haciendo hincapié en los avances recientes en genética de ratones, electrofisiología y técnicas optogenéticas que han contribuido en gran medida a mejorar nuestra comprensión de este proceso central.**

### **1. Introducción**

La regulación del apetito y el peso corporal son procesos intrincados controlados por sistemas neuronales redundantes y distribuidos que integran una miríada de señales cognitivas, hedónicas, emocionales y homeostáticas para regular con precisión el equilibrio energético sistémico a través de salidas conductuales, autonómicas y endocrinas. Estos sofisticados programas biológicos están influidos por múltiples factores, entre ellos mecanismos ambientales, genéticos y epigenéticos. La inmensa complejidad de este sistema ilustra la importancia biológica de un equilibrio adecuado de nutrientes y energía, un proceso que se ha conservado y refinado evolutivamente para garantizar unos niveles adecuados de adiposidad. A pesar de la precisión de este sistema a la hora de adecuar la demanda energética al gasto, los factores contemporáneos y del estilo de vida son las principales causas de las epidemias de obesidad imperantes. La presente revisión intenta resumir los conocimientos actuales sobre la anatomía, la neuroquímica, las funciones y las interacciones de los circuitos neuronales relevantes implicados en la regulación homeostática del equilibrio energético.

## **2. El sistema homeostático: hipotálamo y tronco encefálico.**

### **2.1. El hipotálamo: anatomía neuronal, núcleos y neuropéptidos.**

Los estudios seminales de lesión realizados en roedores durante los años 40 y 50 pusieron de relieve la importancia del hipotálamo en la regulación del peso corporal. Desde entonces, las numerosas pruebas experimentales y los extraordinarios avances en la comprensión de la neurobiología de la obesidad han establecido firmemente que el hipotálamo mediobasal es un nexo fundamental en la jerarquía neuronal que controla el equilibrio energético de todo el cuerpo. El hipotálamo está constituido por distintos núcleos hipotalámicos, como el núcleo arqueado (ARC), el núcleo paraventricular (PVN), el área hipotalámica lateral (LHA), el núcleo dorsomedial (DMN) y el núcleo ventromedial (VMN).

Núcleo arqueado: El ARC es una zona muy importante del sistema nervioso central (SNC) implicada en el control de la homeostasis energética. Está situado debajo de la VMN, en ambos lados del tercer ventrículo, e inmediatamente adyacente a la eminencia media (ME). Esta zona tiene una barrera hematoencefálica (BHE) semipermeable (Broadwell y Brightman 1976), por lo que está estratégicamente situada para percibir las fluctuaciones hormonales y de nutrientes del torrente sanguíneo. En el CRA hay al menos dos poblaciones principales de neuronas que controlan el apetito y el gasto energético: i) un subconjunto de neuronas que coexpresan el neuropéptido orexigénico Y (NPY) y el péptido relacionado con el agutí (AgRP) y ii) una población de neuronas que coexpresan los neuropéptidos anorexigénicos transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) y la hormona estimulante demelanocitos ( $\alpha$ -MSH; un producto del procesamiento de la proopiomelanocortina (POMC)). Estas dos poblaciones de neuronas (en lo sucesivo denominadas AgRP y POMC, respectivamente), junto con las neuronas diana que expresan los receptores de melanocortina 4 (MC4R) y 3 (MC3R), constituyen el sistema central de la melanocortina. Este circuito neuronal es crucial para percibir e integrar una serie de señales periféricas que permiten un control preciso de la ingesta de alimentos y del gasto energético (véase la sección 4.1).

El NPY se expresa ampliamente en todo el SNC, pero en el hipotálamo se localiza más densamente en el CRA (Gehlert, et al. 1987). La expresión y liberación del NPY en el CRA responden a cambios en el estado energético, reduciéndose en condiciones de alimentación y aumentando con el ayuno (Beck, et al. 1990; Kalra, et al. 1991). El aumento farmacológico del tono del NPY produce hiperfagia y una reducción de la termogénesis del tejido adiposo marrón (BAT), asociada a una disminución de la actividad del eje tiroideo (Clark, et al. 1984; Egawa, et al. 1991; Stanley, et al. 1986). Aunque el NPY actúa en 5 receptores diferentes (Y1, Y2, Y3, Y4 e Y6 en ratones), los estudios genéticos y farmacológicos sugieren que los receptores postsinápticos Y1 e Y5 median los efectos del NPY en el balance energético positivo (Nguyen, et al. 2012; Sohn, et al. 2013).

El AgRP es también un neuropéptido orexigénico, que se expresa exclusivamente en el CRA, donde se colocaliza con el NPY y el neurotransmisor ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) (Broberger, et al. 1998; Cowley, et al. 2001). La administración central de AgRP o su sobreexpresión genética estimula la ingesta de alimentos, reduce el gasto energético y provoca obesidad (Graham, et al. 1997; Ollmann, et al. 1997; Small, et al. 2003). Curiosamente, se han descrito efectos orexigénicos duraderos (durante días) tras la administración de AgRP (Hagan, et al. 2000).

Las neuronas AgRP expresan receptores para señales hormonales periféricas como la insulina (Marks, et al. 1990), la leptina (Elmquist, et al. 1998) y la grelina (Willesen, et al. 1999). Estas neuronas envían proyecciones principalmente al PVN, DMN y LHA. A pesar de los efectos bien documentados del NPY y la AgRP como moduladores positivos del equilibrio energético, los estudios genéticos han proporcionado resultados contradictorios. Por ejemplo, los ratones knock-out (KO) de *AgRP* y *Npy* no mostraron alteraciones en el peso corporal o en el comportamiento alimentario (Corander, et al. 2011; Palmiter, et al. 1998; Qian, et al. 2002). Sin embargo, la ablación de las neuronas AgRP en adultos conduce a una anorexia incontrolada, pero se tolera bien en neonatos, lo que sugiere la existencia de compensaciones en el desarrollo (Bewick, et al. 2005; Gropp, et al. 2005; Luquet, et al. 2005).

La CART se expresa ampliamente en el cerebro, pero es particularmente abundante en el hipotálamo y en el CRA se colocaliza (>95%) con la POMC (Elias, et al. 1998). Su expresión aumenta con la alimentación y disminuye en ayunas.

(Kristensen, et al. 1998), y se ha demostrado que la infusión intracerebroventricular (icv) de CART inhibe la ingesta de alimentos, mientras que los anticuerpos contra CART revierten estos efectos (Kristensen et al. 1998). Además, CART también estimula la termogénesis BAT (Kotz, et al. 2000). Sin embargo, los ratones deficientes en CART no muestran alteraciones en la ingesta de alimentos ni en el peso corporal cuando son alimentados con una dieta estándar, pero desarrollan obesidad tras la administración de una dieta rica en grasas (HFD) (Asnicar, et al. 2001). Curiosamente, y en contra de la opinión anorexigénica predominante, otros estudios han puesto de manifiesto que, en determinadas condiciones experimentales, la CART puede estimular la ingesta de alimentos (Abbott, et al. 2003; Kong, et al. 2003). En conjunto, los efectos de CART sobre el comportamiento alimentario no son concluyentes y sugieren funciones anatómicamente divergentes para este neuropéptido.

La POMC es una prohormona precursora que en el hipotálamo se escinde en varios péptidos bioactivos, incluida  $\alpha$ -MSH, que ejerce potentes efectos anorexígenos mediante su unión a los MC3R y MC4R (Mercer, et al. 2013). La transcripción de POMC y los niveles de  $\alpha$ -MSH aumentan con la alimentación y disminuyen con el ayuno (Schwartz, et al. 1997). La administración intravenosa de  $\alpha$ -MSH o su administración en el PVN suprime la ingesta de alimentos y reduce el peso corporal (Poggioli, et al. 1986; Wirth, et al. 2001). La manipulación genética del gen *Pomc* que conduce a la sobreexpresión de  $\alpha$ -MSH mostró efectos antiobesidad en modelos genéticos y de obesidad inducida por dieta (DIO) (Lee, et al. 2007; Mizuno, et al. 2003; Savontaus, et al. 2004). Es evidente el papel clave de la POMC en la homeostasis energética de todo el cuerpo, ya que los ratones que carecen de POMC, péptidos de melanocortina o neuronas de POMC desarrollan obesidad (Gropp et al. 2005; Smart, et al. 2006; Xu, et al. 2005a; Yaswen, et al. 1999). Además, las mutaciones en el gen POMC se han asociado con la obesidad mórbida en humanos (Krude, et al. 1998; Lee, et al. 2006). Se han descrito subpoblaciones GABAérgicas y glutamatérgicas de neuronas POMC, aunque su papel funcional no está claro (Mercer et al. 2013).

Núcleo paraventricular: El PVN está situado en el hipotálamo anterior, justo por encima del tercer ventrículo, y expresa altos niveles de MC3/4R. Recibe inervación principalmente de las neuronas ARC AgRP y POMC, pero también de regiones extrahipotalámicas como el núcleo del tracto solitario (NTS). El PVN es un importante centro de integración implicado en la energía de todo el cuerpo.

homeostasis, como demuestran las diversas entradas aferentes y su alta sensibilidad a la administración de neuropéptidos endógenos implicados en la regulación de la ingesta de alimentos, como NPY, AgRP o  $\alpha$ -MSH entre otros (Kim, et al. 2000; Stanley et al. 1986). Parte de estos efectos están mediados por un subconjunto de neuronas que expresan la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), que son activadas por la  $\alpha$ -MSH e inhibidas por la AgRP (Fekete, et al. 2000; Fekete, et al. 2004). Otro subconjunto relevante de neuronas expresa la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), que está directamente implicada en el control del equilibrio energético a través de la inervación por AgRP o indirectamente a través de la regulación de los glucocorticoides suprarrenales que controlan la expresión de POMC (Richard y Baraboi 2004).

Área lateral del hipotálamo: el LHA desempeña un papel fundamental en la mediación de las respuestas orexigénicas, función que puede atribuirse en gran medida a las neuronas de la orexina y de la hormona concentradora de melanina (MCH). Las neuronas de orexina producen orexina A y B a partir de la prepro-orexina, cuya expresión aumenta en condiciones de ayuno (Sakurai, et al. 1998). La administración central de orexinas no sólo aumenta la ingesta de alimentos (Dube, et al. 1999; Sakurai et al. 1998), sino que también promueve respuestas conductuales a la recompensa alimentaria y aumenta la excitación (Cason, et al. 2010). Las neuronas de la orexina se proyectan dentro del LHA, el ARC, el PVN y el NTS, pero también a otras regiones implicadas en funciones fisiológicas adicionales como el control de la temperatura corporal o de la vigilia, entre otras (Peyron, et al. 1998). Del mismo modo, el ayuno aumenta la expresión del ARNm *de la Mch* y su administración icv o su sobreexpresión genética provocan una salida orexigénica (Ludwig, et al. 2001; Qu, et al. 1996). Por el contrario, los ratones con un tono reducido de MCH o una alteración del receptor MCH1 son delgados (Marsh, et al. 2002).

Núcleo dorsomedial: el DMN está implicado en una serie de procesos fisiológicos, como la alimentación, la termorregulación, el estrés y los ritmos circadianos. Recibe proyecciones de la mayoría de los núcleos hipotalámicos, especialmente del ARC, y envía inervaciones al PVN y al LHA. En el DMN se expresan varios neuropéptidos (como el NPY y la CRH), así como receptores de péptidos implicados en el control del apetito y el equilibrio energético. Se ha observado un aumento de la expresión de NPY en la DMN en varios modelos de obesidad en roedores.

(Bi, et al. 2001; Guan, et al. 1998), y puede desempeñar un papel importante en la regulación de la termogénesis y el desarrollo de la DIO (Chao, et al. 2011).

Núcleo ventromedial: Las neuronas ARC AgRP y POMC se proyectan al VMN. A su vez, las neuronas del NVM se proyectan a zonas hipotalámicas y extrahipotalámicas como el tronco encefálico (Cheung, et al. 2013). Los estudios de microdissección láser han identificado una serie de genes enriquecidos en la RVM (Segal, et al. 2005), incluido el factor esteroideogénico-1 (SF-1), que se ha implicado directamente en el desarrollo de la RVM (Davis, et al. 2004; Parker, et al. 2002). Las neuronas que expresan SF-1 desempeñan un papel importante en el control del equilibrio energético, como demuestran los fenotipos metabólicos de ratones KO condicionales (Bingham, et al. 2008; Kim, et al. 2011; Zhang, et al. 2008). Otra proteína abundantemente expresada en el NVM es el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). La falta de BDNF o de su receptor (TRKB) provoca hiperfagia y obesidad en humanos y ratones (Lyons, et al. 1999; Yeo, et al. 2004). Por el contrario, la administración central o periférica de BDNF produce pérdida de peso corporal y reducción de la ingesta de alimentos a través de la señalización MC4R (Xu, et al. 2003). El VMN también desempeña un papel clave en la regulación de la termogénesis (Kim et al. 2011; López, et al. 2010; Martínez de Morentín, et al. 2012; Whittle, et al. 2012).

## **2.2. El tronco encefálico**

neuronas del tronco encefálico contribuyen decisivamente al control del equilibrio energético procesando la información sobre el estado energético a cuatro niveles diferentes: 1) detectando los metabolitos circulantes y las hormonas liberadas por los órganos periféricos; 2) recibiendo señales vagales del tracto gastrointestinal (GI); 3) recibiendo señales neuronales de los núcleos del mesencéfalo y el cerebro anterior que también detectan e integran señales relacionadas con la energía; 4) proyectándose a los circuitos locales del tronco encefálico y a otras regiones del cerebro para proporcionar información que será integrada por esas neuronas para controlar el equilibrio energético. Dentro del tronco encefálico, el complejo vagal dorsal (DVC) es un módulo clave para la integración de señales relacionadas con la energía por parte de las neuronas del tronco encefálico.

que recibe señales periféricas a través de aferentes vagales y se proyecta al hipotálamo y otras áreas relevantes. El DVC comprende el núcleo motor dorsal del vago (DMV), el NTS y el área postrema (AP), que tiene una BBB incompleta y, por lo tanto, es accesible a las señales periféricas.

El tronco encefálico está constituido por poblaciones heterogéneas de neuronas, con distintas propiedades biofísicas y neuroquímicas, que expresan neuropéptidos moduladores del apetito como la tirosina hidroxilasa (TH), el proglucagón, el CART, el GABA, el NPY, el BDNF o la POMC entre otros. Estas neuronas también expresan una variedad de receptores que median los efectos de algunos de los neuropéptidos mencionados, lo que indica la existencia de circuitos locales que contribuyen a regulación de las conductas ingestivas. Además, se han descrito receptores para varias hormonas circulantes como la leptina, la grelina, el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) o la colecistoquinina (CCK) en neuronas del tronco encefálico o en proyecciones vagales aferentes a áreas del tronco encefálico.

La señalización vagal procedente del tracto gastrointestinal es un importante aferente del SNT, que transmite información sobre la distensión luminal, el contenido nutricional y los péptidos producidos localmente a través de la neurotransmisión del glutamato (Travagli, et al. 2006). Esta información sensorial y hormonal vagal será asimilada por neuronas de segundo orden del NTS que se proyectan al hipotálamo y a otras áreas basales del cerebro anterior para elaborar salidas precisas. La importancia de la transmisión del nervio vago se ha demostrado mediante una serie de manipulaciones para eliminar o potenciar su actividad. Por ejemplo, la estimulación crónica o aguda del nervio vago en ratas provoca una reducción del peso corporal y de la ingesta de alimentos, lo que indica que las intervenciones aferentes vagales directas influyen en el comportamiento alimentario (Gil, et al. 2011; Krolczyk, et al. 2001). La señalización vagal también desempeña funciones importantes en la regulación del tamaño y la duración de las comidas (Schwartz, et al. 1999).

El NTS recibe entradas de proyecciones descendentes del hipotálamo. En particular, las neuronas POMC del ARC se proyectan al NTS, donde se han descrito altos niveles de expresión de MC4R (Kishi, et al. 2003). Además de la liberación de  $\alpha$ -MSH de las neuronas POMC del ARC, el NTS también recibe señales agonistas de melanocortina de una población local de ~ 300 neuronas POMC (alrededor del 10% del número total de neuronas POMC) (Palkovits y Eskay 1987). Estudios farmacogenéticos recientes han demostrado diferentes funciones y escala temporal

efectos de las neuronas POMC del ARC y el NTS sobre la ingesta de alimentos y el metabolismo (Zhan, et al. 2013). La importancia de este circuito neuronal se demuestra además por la administración de agonistas MC4R en el cerebro posterior, que conduce a una reducción de la alimentación y un aumento del gasto energético, mientras que el antagonismo MC4R conduce al efecto contrario (Skibicka y Grill 2009b; Williams, et al. 2000). Los MC4R del NTS parecen mediar en los efectos saciantes de la CCK (Fan, et al. 2004), pero también en los efectos anorexígenos de la señalización de la leptina hipotalámica y del tronco encefálico (Skibicka y Grill 2009a; Zheng, et al. 2010).

El NTS también recibe proyecciones descendentes de neuronas de orexina y MCH localizadas en el LHA (Ciriello, et al. 2003), y la administración de orexina A en el rombencéfalo aumenta la ingesta de alimentos (Parise, et al. 2011). La naturaleza orexigénica del LHA y la conexión anatómica con el NTS sugieren que este sistema puede servir como mecanismo para limitar las señales de saciedad procedentes del tracto gastrointestinal.

Otro núcleo hipotalámico que envía proyecciones al NTS es el PVN (Luiten, et al. 1985; Sawchenko y Swanson 1982). La vía PVN-tallo cerebral desempeña un papel importante en la regulación del equilibrio energético, ya que la alteración contralateral de la salida del PVN y la entrada del NTS causan obesidad hiperfágica (Kirchgessner y Sclafani 1988). Diferentes áreas del tronco cerebral muestran fibras TRH-positivas y las pruebas indican que la TRH está implicada en la regulación del tronco cerebral de la homeostasis energética mediante la integración de las respuestas endocrinas y vagal-simpáticas (Ao, et al. 2006; Zhao, et al. 2013).

### **3. Señales hormonales implicadas en el control de la homeostasis energética**

#### **3.1. Señales periféricas de adiposidad: leptina e insulina**

El descubrimiento de la leptina, producto del gen *ob*, en 1994 (Zhang, et al. 1994) abrió una nueva dimensión en el campo de la regulación central del equilibrio energético. La leptina es una hormona anorexigénica derivada del tejido adiposo que circula en proporción a la masa grasa (Considine, et al. 1996). Llega al SNC a través de un sistema de transporte saturable y transmite información sobre el estado energético del organismo. Existen múltiples isoformas del receptor de leptina, siendo la forma larga (LepRb) esencial para los efectos de la leptina. La falta de leptina o

LepRb tanto en roedores como en humanos causa un fenotipo caracterizado por hiperfagia, gasto energético reducido y obesidad severa (Chen, et al. 1996; Clement, et al. 1998; Halaas, et al. 1995; Montague, et al. 1997). La mayoría de los pacientes obesos presentan un estado de resistencia a la leptina, que es la incapacidad de los niveles circulantes elevados de leptina para ejercer acciones anorexígenas centrales, lo que impide el uso de la leptina como enfoque terapéutico.

LepRb está altamente expresada en diferentes núcleos hipotalámicos y otras regiones del SNC implicadas en el control del equilibrio energético (Elmqvist et al. 1998). En el ARC, las neuronas POMC y AgRP son dianas directas de la leptina (Cheung, et al. 1997; Cowley et al. 2001; Elias, et al. 1999). La ablación de LepRb en POMC, AgRP o ambas poblaciones de neuronas causa un aumento del peso corporal, enfatizando la importancia de la señalización de la leptina (Tabla 1). Sin embargo, la magnitud de estos cambios es menor que la observada en ratones que carecen globalmente de LepR, lo que sugiere la existencia de subconjuntos adicionales de neuronas que median los efectos de la leptina sobre la ingesta de alimentos y el peso corporal. La leptina se une al LepRb y activa la Janus quinasa 2 (JAK-2) que, a su vez, fosforila varios residuos de tirosina en el dominio intracelular del LepRb. Esto da lugar a la activación, dimerización y translocación nuclear del transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT-3) (Robertson, et al. 2008). En el núcleo, STAT-3 potencia *Pomc* e inhibe la expresión del gen *AgRP* (Kitamura, et al. 2006; Munzberg, et al. 2003). En consecuencia, la deficiencia de STAT-3 en las neuronas POMC provoca sobrepeso y defectos transcripcionales del gen *Pomc* en las hembras (Tabla 1). Esta cascada de señalización está regulada negativamente por el supresor de la señalización de citoquinas 3 (SOCS-3), cuya expresión también está regulada por STAT-3, y la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) (Robertson et al. 2008). En consonancia con esto, la delección de SOCS-3 o PTP-1B en las neuronas POMC condujo a una reducción de la adiposidad, una mejora de la sensibilidad a la leptina y un aumento del gasto energético en condiciones de HFD (Tabla 1). Además, la leptina también activa la vía de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). Se han descrito diversos modelos genéticos de ratón dirigidos a las subunidades catalíticas o reguladoras de PI3K en subconjuntos específicos de neuronas, con resultados divergentes (Tabla 1). En general, estos estudios indican que la PI3K es necesaria para la regulación del equilibrio energético mediada por la leptina y que, contrariamente a la opinión predominante, la PI3K es necesaria para la regulación del equilibrio energético mediada por la leptina.

La subunidad catalítica p110 $\beta$  en las neuronas ARC puede desempeñar un papel más destacado que la p110 $\alpha$ . La PI3K genera fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP<sub>3</sub>) y activa dianas aguas abajo como la fosfoinositidodependiente quinasa 1 (PDK-1) y AKT (también conocida como proteína quinasa B) que fosforila consecutivamente el factor de transcripción forkhead box protein O1 (FOXO-1). Tras la fosforilación, FOXO-1 se excluye del núcleo permitiendo que STAT-3 se una a los promotores de *Pomc* y *Agrp*, estimulando e inhibiendo respectivamente la expresión de estos neuropéptidos (Kitamura et al. 2006). Estos hallazgos concuerdan con las manipulaciones genéticas in vivo (Tabla 1). La señalización PI3K es contrarrestada por la fosfatasa y tensina homóloga (PTEN), que desfosforila específicamente la PIP<sub>3</sub>. La pérdida de PTEN en las neuronas POMC provocó un aumento de la señalización de PIP<sub>3</sub> y obesidad sensible a la dieta a través de la modulación del canal KATP, lo que sugiere un papel de la vía PI3K en la regulación de la actividad de este canal (Tabla 1). En general, la leptina estimula la transcripción de *Pomc*, despolariza las neuronas POMC y también aumenta el procesamiento y la secreción de  $\alpha$ -MSH (Cowley et al. 2001; Guo, et al. 2004; Munzberg et al. 2003) al tiempo que atenúa la expresión y liberación de los neuropéptidos orexigénicos NPY y AgRP (Mizuno y Mobbs 1999; Stephens, et al. 1995).

La insulina, producida  $\beta$  pancreáticas, se ha asociado tradicionalmente con el metabolismo de la glucosa, pero existen pruebas convincentes de que la insulina también actúa como señal anorexígena en el SNC. La insulina inducida por la glucosa se secreta en el torrente sanguíneo en proporción a las reservas de grasa (Bagdade, et al. 1967) y entra en el cerebro a través de un mecanismo de transporte saturable (Baura, et al. 1993). La administración intrahipotalámica o intravítrea de insulina a primates y roedores reduce la ingesta de alimentos (Air, et al. 2002; McGowan, et al. 1993; Woods, et al. 1979). El receptor de insulina (RI), así como su maquinaria de señalización descendente, se expresa en áreas hipotalámicas implicadas en el control de la alimentación (Corp, et al. 1986; Havrankova, et al. 1978) y se colocaliza con neuronas AgRP y POMC (Benoit, et al. 2002). Sorprendentemente, la pérdida de IR en las neuronas POMC o AgRP no causa alteraciones en el balance energético (Tabla 1), aunque se observaron defectos en la producción hepática de glucosa en ratones que carecían de IR en las neuronas AgRP (Konner, et al. 2007a). La reconstitución de IR en neuronas específicas en ratones L1 (que presentan una reducción >90% de los niveles de IR en la CRA) confirmó que la insulina

en las neuronas AgRP y POMC controlan el metabolismo de la glucosa y el gasto energético respectivamente (Tabla 1). La unión de la insulina al IR conduce a la autofosforilación del receptor y al consiguiente reclutamiento de proteínas IRS, que convergen con la vía de la leptina a nivel de PI3K (Xu, et al. 2005b). Los reguladores negativos del receptor de leptina, como SOCS-3 y PTP-1B, también inhiben directamente el IR y su cascada de señalización actuando sobre IRS-1. La activación de la vía de señalización del IR provoca una reducción de la expresión de NPY y un aumento de los niveles de POMC en el ARC, estimulando así un efecto anorexígeno (Benoit et al. 2002; Schwartz, et al. 1992; Sipols, et al. 1995).

La leptina y la insulina también regulan la actividad de la AMPK, un sensor de energía celular y del organismo conservado evolutivamente que desempeña un papel central en la regulación hipotalámica de la homeostasis energética (Claret, et al. 2007; Minokoshi, et al. 2004). En concreto, ambas hormonas inhiben la AMPK y sus dianas descendentes en el hipotálamo (Minokoshi et al. 2004). Un estudio reciente informó de que la inhibición de la AMPK mediada por la leptina se logra a través de la fosforilación en serina<sup>(491)</sup> por mTOR/p70S6K, un evento que es necesario para la acción de la leptina sobre la ingesta de alimentos y el peso corporal (Dagon, et al. 2012).

La importancia molecular y los mecanismos detallados de los distintos componentes de las vías de señalización mencionadas se han ido conociendo mejor gracias a la llegada de la tecnología Cre/Lox. En la Tabla 1 se resumen los fenotipos de varios modelos de ratones condicionales que aportaron información valiosa a este respecto.

### **3.2. Hormonas gastrointestinales**

La grelina es una hormona acilada de 28 aminoácidos, producida principalmente por el estómago, que ejerce sus acciones biológicas sobre el equilibrio energético a través del secretagogo-receptor de la hormona del crecimiento (GHSR) (Kojima, et al. 1999; Sun, et al. 2004). La grelina circulante aumenta con el ayuno y disminuye tras la realimentación (Tschop, et al. 2000). La administración central y periférica de grelina en roedores fomentó en gran medida la alimentación, la adiposidad y el aumento de peso corporal (Nakazato, et al. 2001; Tschop et al. 2000). Del mismo modo, la grelina también aumenta el apetito en humanos (Wren, et al. 2001). El GHSR se expresa en las neuronas AgRP de la ARC (Willesen et al. 1999), y esta población de neuronas es esencial para mediar en el aumento de peso.

efectos orexigénicos de la ghrelina (Chen, et al. 2004). La grelina es capaz de estimular la transcripción de *Npy* y *AgRP*, pero también aumenta el número de sinapsis estimuladoras en las neuronas AGRP, mientras que aumenta el número de sinapsis inhibitoras en las neuronas POMC (Cowley, et al. 2003; Kamegai, et al. 2001; Nakazato et al. 2001). Sin embargo, también se ha descrito una activación neuronal y un balance energético positivo tras la administración de ghrelina en el PVN, el LHA, el rombencéfalo y la vía de recompensa mesolímbica (Faulconbridge, et al. 2003; Naleid, et al. 2005).

El péptido tirosina tirosina (PYY) es liberado principalmente por las células L del epitelio intestinal en respuesta a la ingestión de nutrientes (Adrian, et al. 1985; Tatemoto y Mutt 1980). Los niveles circulantes de PYY son proporcionales a la ingesta calórica y se reducen en condiciones de ayuno (Adrian et al. 1985). Se sintetizan y secretan dos formas endógenas, PYY<sub>1-36</sub> y PYY<sub>3-36</sub>. Esta última forma es la más abundante en el torrente sanguíneo y ejerce una acción directa en la CRA. Esto se ha demostrado mediante la administración periférica e intra-ARC de PYY<sub>3-36</sub>, que aumenta la actividad neuronal en esta región y reduce el apetito y el peso corporal de forma dependiente de la dosis (Batterham, et al. 2002; Challis, et al. 2003). Estos efectos anorexigénicos están mediados por la inhibición de los receptores Y2 del CRA, como han demostrado estudios farmacológicos (Abbott, et al. 2005; Scott, et al. 2005) y genéticos (Batterham et al. 2002), que finalmente conducen a un aumento de  $\alpha$ -MSH y a una reducción de la liberación de NPY (Batterham et al. 2002). También se han confirmado los efectos de PYY<sub>(3-36)</sub> en el tronco encefálico y en el circuito vagal-tronco encefálico, ya que la administración periférica de este péptido aumentó la actividad neuronal en las neuronas del NTS y AP y estimuló el disparo aferente vagal (Blevins, et al. 2008; Koda, et al. 2005). En consonancia con el papel del PYY en la regulación del apetito y el peso corporal, los ratones transgénicos que carecen globalmente de PYY o lo sobreexpresan mostraron alteraciones opuestas en el control del equilibrio energético (Batterham, et al. 2006; Boey, et al. 2008).

GLP-1, el producto de escisión del proglucagón en el intestino y el cerebro, es secretado principalmente por las células L intestinales. Al igual que el PYY, los niveles circulantes de GLP-1 son elevados tras una comida y bajos en ayunas. Esta hormona ejerce un fuerte efecto incretina, a través de los receptores GLP-1 (GLP-1R) expresados en los islotes pancreáticos, potenciando la secreción de insulina tras la ingestión de carbohidratos (Kreymann, et al. 1987). El GLP-1R también se expresa en áreas clave del SNC

implicados en el control del equilibrio energético, como el hipotálamo y el tronco encefálico (Merchenthaler, et al. 1999). Varios estudios han demostrado que la administración central o específica de GLP-1 o análogos de GLP-1 inhibe la ingesta de alimentos en roedores (Hayes, et al. 2008; McMahon y Wellman 1998; Tang-Christensen, et al. 1996; Turton, et al. 1996). Curiosamente, las neuronas que contienen el gen del proglucagón están presentes en el NTS, lo que sugiere la existencia de un circuito local implicado en el control del apetito (Merchenthaler et al. 1999). De hecho, estudios recientes aportan pruebas de un doble papel (periférico y central) del GLP-1 en la supresión del apetito mediada por aferentes vagales locales y un mecanismo de retroalimentación intestino-cerebro (Barrera, et al. 2011).

La CCK es secretada postprandialmente por las células I del intestino delgado y su administración sistémica suprime la ingesta de alimentos tanto en modelos animales como en humanos (Gibbs y Smith 1977; Gibbs, et al. 1973; Kissileff, et al. 1981). CCK

1 y 2 se expresan en el tronco encefálico y el hipotálamo, pero los efectos anorexígenos de la CCK están mediados fundamentalmente por neuronas sensoriales vagales que se proyectan al NTS (Moran, et al. 1997). Curiosamente, las neuronas POMC del NTS son activadas por la CCK y la señalización MC4R del tronco encefálico es necesaria para la supresión de la alimentación inducida por la CCK (Fan et al. 2004). También se ha informado de que la grelina atenúa y la leptina potencia sinérgicamente los efectos de la CCK sobre el apetito (Barrachina, et al. 1997; Lee, et al. 2011).

#### **4. Circuitos neuronales que regulan el equilibrio energético homeostático**

Ciertas condiciones fisiológicas, como el estado prandial, se asocian a cambios notables en la concentración circulante de metabolitos y hormonas implicados en la regulación de la homeostasis energética de todo el organismo. Por ejemplo, en una situación post-absortiva, las señales circulantes de exceso energético (leptina, insulina, GLP-1, PYY, glucosa) son elevadas, mientras que las señales de déficit energético (grelina) son reducidas. Lo contrario ocurre en condiciones de ayuno. Estas hormonas actúan de forma concertada para activar circuitos neuronales específicos en diferentes regiones del cerebro, incluidos el hipotálamo y el tronco encefálico, estableciendo interacciones recíprocas y dinámicas con el fin de restablecer el equilibrio sistémico.

equilibrio energético. En esta sección resumimos los circuitos principales y las respuestas neuronales implicadas por la leptina y la grelina, como ejemplos prototípicos de señales anorexigénicas y orexigénicas respectivamente.

#### 4.1. Circuitos neuronales ARC: neuronas POMC, AgRP y RIPCre

Los péptidos melanocortina y NPY son dos componentes básicos de un circuito hipotalámico crítico implicado en la convergencia e integración de señales nutricionales y hormonales destinadas a regular el equilibrio energético del organismo. Las neuronas POMC y AgRP de la ARC se localizan muy próximas entre sí y se proyectan en paralelo a áreas cerebrales similares que expresan MCR. Tanto las neuronas POMC como las AgRP son capaces de percibir una serie de señales periféricas (leptina, insulina, grelina) y centrales (NPY, GABA, serotonina, melanocortinas), que son capaces de modular agudamente su actividad eléctrica influyendo en la liberación de neuropéptidos y neurotransmisores para, en última instancia, regular el apetito, el gasto energético y el metabolismo.

En términos generales, las neuronas POMC (anorexigénicas) y AgRP (orexigénicas) tienen funciones fisiológicas opuestas que son, en gran medida, consecuencia de las acciones opuestas de los péptidos y AgRP sobre los MCR: mientras que  $\alpha$ -MSH es un agonista endógeno de los MCR, el AgRP es un agonista inverso (Haskell-Luevano y Monck 2001; Nijenhuis, et al. 2001; Tolle y Low 2008). De hecho, pruebas experimentales sustanciales indican que el agonismo de los MCR atenúa el apetito y aumenta el gasto energético, mientras que su antagonismo tiene esencialmente los efectos opuestos (Fan, et al. 1997; Harrold, et al. 1999; Hwa, et al. 2001). Esto concuerda con los datos que muestran que la pérdida o las mutaciones en los genes MC3R y MC4R causan obesidad tanto en roedores como en humanos (Butler, et al. 2000; Farooqi 2008; Huszar, et al. 1997). Además de inhibir la señalización MCR, las acciones orexigénicas de las neuronas AgRP también están mediadas por la liberación de NPY y GABA.

Los efectos anorexígenos de la leptina se consiguen básicamente reprimiendo la AgRP y activando las neuronas POMC (Figura 1A). La leptina aumenta la expresión del gen *Pomc* y su transformación en  $\alpha$ -MSH (Mizuno, et al. 1998; Schwartz et al. 1997; Thornton, et al. 1997). Los estudios electrofisiológicos han demostrado que la leptina aplicada localmente es capaz de despolarizar (excitar) las neuronas POMC (Al-

Qassab, et al. 2009; Claret et al. 2007; Claret, et al. 2011; Cowley et al. 2001; Hill, et al. 2008; Qiu, et al. 2010) probablemente a través de canales TRPC (Qiu et al. 2010). Por el contrario, la leptina inhibe la transcripción de los genes *Npy* y *AgRP* en el hipotálamo (Mizuno y Mobbs 1999; Schwartz, et al. 1996; Stephens et al. 1995). Las grabaciones electrofisiológicas han demostrado que la leptina disminuye el tono mediado por GABAérgico ejercido por las neuronas AgRP sobre las neuronas POMC vecinas, resultando en una desinhibición de la actividad de las neuronas POMC (Cowley et al. 2001). La capacidad de la leptina para hiperpolarizar (inhibir) directamente las neuronas AgRP es controvertida (Al-Qassab et al. 2009; Claret et al. 2007; Cowley et al. 2001), pero estudios en ratas informaron de la inhibición mediada por leptina de neuronas NPY identificadas (van den Top, et al. 2004). Además, la leptina también actúa directamente sobre las neuronas GABAérgicas presinápticas que no expresan AgRP, reduciendo la entrada inhibitoria sobre las neuronas POMC postsinápticas y contribuyendo así a mantener las acciones anorexigénicas mediadas por esta hormona (Figura 1A) (Vong, et al. 2011).

Por otra parte, en condiciones de balance energético negativo, aumentan los niveles circulantes de grelina. Las acciones de la grelina sobre la ingesta de alimentos y el balance energético están mediadas por las neuronas AgRP, ya que los ratones que carecen de AgRP y NPY son insensibles a los efectos orexigénicos de la grelina externa (Chen et al. 2004; Luquet, et al. 2007). En consonancia con esto, la grelina aumenta la expresión de los transcritos *Npy* y *AgRP* (Kamegai et al. 2001; Nakazato et al. 2001), y despolariza las neuronas AgRP al tiempo que aumenta el número de sinapsis inhibitorias GABAérgicas en las neuronas POMC (Figura 1B) (Atasoy, et al. 2012; Cowley et al. 2003; van den Pol, et al. 2009; Yang, et al. 2011). La importancia de este estímulo GABAérgico en el control del equilibrio energético se ha demostrado sustancialmente (Horvath, et al. 1997; Wu, et al. 2009; Wu, et al. 2012; Wu y Palmiter 2011) y la delección condicional del transportador vesicular GABA en las neuronas AgRP embota el tono inhibitorio en las neuronas POMC postsinápticas, lo que conduce a una mayor producción melanocortigénica y un fenotipo delgado (Tong, et al. 2008). Además, la AgRP y el NPY hiperpolarizan directamente las neuronas POMC y disminuyen la producción y liberación  $\alpha$ -MSH, inhibiendo aún más la actividad de esta población de neuronas (Cyr, et al. 2013; Roseberry, et al. 2004; Smith, et al. 2007). Por lo tanto, las neuronas AgRP son capaces de modular negativamente la anorexigénica

de las neuronas POMC por mecanismos directos (sinapsis GABAérgica) e indirectos (antagonismo MCR) (Figura 1B).

Además de los cambios en la liberación de neuropéptidos, la leptina y la grelina también ejercen efectos rápidos y reversibles en las conexiones sinápticas de las neuronas POMC y AgRP. Los estudios seminales del laboratorio de Horvath proporcionaron las primeras pruebas de plasticidad sináptica en los circuitos hipotalámicos de equilibrio energético y sentaron las bases de un nuevo mecanismo por el que estas hormonas regulan dinámicamente la capacidad de respuesta de los circuitos para controlar la homeostasis energética (Pinto, et al. 2004). Recientemente se ha revisado en detalle el papel de la remodelación sináptica en los circuitos neuronales que regulan el metabolismo (Dietrich y Horvath 2013; Zeltser, et al. 2012).

Recientemente se ha descrito una nueva subpoblación de neuronas del ARC implicadas en el control del equilibrio energético (definidas en virtud de la expresión mediada por Cre del transgén promotor-Cre de insulina II de rata y denominadas neuronas RIPCre). Estudios electrofisiológicos e histológicos comparativos indican que las neuronas RIPCre constituyen una población distinta de las neuronas POMC o AgRP (Choudhury, et al. 2005). Sin embargo, la estrecha aposición de estos subconjuntos neuronales sugiere que las neuronas RIPCre pueden ser dianas de las neuronas POMC y/o AgRP. De hecho, la aplicación en baño de un agonista de la melanocortina provocó una despolarización directa de larga duración y un aumento de los disparos en las neuronas RIPCre del ARC (Choudhury et al. 2005). Curiosamente, la insulina también despolarizó estas neuronas, mientras que la leptina no causó ningún efecto electrofisiológico (Choudhury et al. 2005).

Aunque varios estudios genéticos en ratones sugieren que las neuronas RIPCre del ARC regulan el equilibrio energético sistémico (Choudhury et al. 2005; Cui, et al. 2004), esta interpretación se ve limitada por el hecho de que el transgén RIPCre también se expresa en otras regiones cerebrales y en las células  $\beta$  pancreáticas. Sin embargo, datos recientes muestran que la ablación aguda y selectiva de las neuronas RIPCre del ARC conduce a la hipofagia, la reducción de la ingesta de alimentos y la adiposidad a través del aumento compensatorio de las neuronas anorexigénicas en el PVN (Rother, et al. 2012). En consonancia con la naturaleza anorexigénica de las neuronas RIPCre, una combinación de enfoques genéticos y farmacogenéticos ha demostrado que la liberación sináptica de GABA, pero no de glutamato, de este subconjunto de neuronas aumenta la función termogénica del MTD.

sin afectar a la ingesta de alimentos (Kong, et al. 2012). Los efectos de la leptina en las neuronas RIPcre son complejos, como sugieren los registros electrofisiológicos heterogéneos que muestran subconjuntos de neuronas despolarizadas, hiperpolarizadas o silenciosas (Choudhury et al. 2005; Kong et al. 2012). Sin embargo, la capacidad de la leptina para aumentar el gasto energético se ve afectada en ratones que carecen del transportador vesicular GABA en las neuronas RIPcre, lo que indica un efecto funcional de esta hormona en estas neuronas (Kong et al. 2012).

En conjunto, las pruebas actuales sugieren que un circuito local ARC constituido por neuronas POMC, AgRP y RIPcre de "primer orden" desempeña un papel clave en la integración de las señales humorales que informan sobre las condiciones energéticas. Esto se consigue mediante una estructura organizativa sofisticada y multinivel que permite una regulación precisa de las salidas orexigénicas y anorexigénicas a través de mecanismos directos e indirectos.

#### **4.2. Neurocircuitos que intervienen en la actividad de las neuronas hipotalámicas**

Dado que las neuronas POMC y AgRP son la única fuente de ligandos MCR en el cerebro, es necesario un delicado equilibrio entre  $\alpha$ -MSH y AgRP para regular con precisión sus efectos fisiológicos mediados sobre los MC4R en las áreas diana. Este receptor se localiza en muchos núcleos implicados en la regulación del equilibrio energético, donde las neuronas POMC y AgRP envían proyecciones axónicas. Los MC4Rs son receptores acoplados a proteínas Gs que estimulan la adenilil ciclasa aumentando así el AMPc intracelular (Florijn, et al. 1993). Una serie de elegantes estudios que utilizan una estrategia de reexpresión de MC4R específica para cada célula indican que los MC4R en el PVN están implicados principalmente en el control de la ingesta de alimentos (Balthasar, et al. 2005), mientras que los MC4R en las neuronas preganglionares autónomas regulan el gasto energético y la producción hepática de glucosa (Rossi, et al. 2011) (Figura 1A). Además, y contrariamente a la opinión predominante, un informe reciente muestra que las neuronas POMC también expresan MC4Rs que contribuyen a la regulación del peso y la composición corporal a través de cambios tanto en el comportamiento alimentario como en el gasto energético (do Carmo, et al. 2013). Este mecanismo autorregulador, ejercido por  $\alpha$ -MSH liberada por la misma célula y/o neuronas POMC vecinas, podría representar

una capa adicional de regulación dentro de una red ampliamente segregada de receptores de melanocortina implicados en la regulación de funciones homeostáticas (apetito) y autonómicas (termogénesis, metabolismo hepático, liberación de insulina) (Figura 1A).

Los receptores NPY son receptores Gi/o acoplados a proteínas que reducen la producción de AMPc, lo que conduce a la activación de canales K<sup>+</sup> (GIRK) de rectificación entrante activados por proteínas G y a la inhibición de canales Ca<sup>(2+)</sup> dependientes de voltaje (VDCC) (Sohn et al. 2013). Las funciones precisas de los receptores NPY y su contribución en la mediación de los efectos orexigénicos del NPY han sido difíciles de delinear debido a los fenotipos paradójicos de los modelos de ratón KO del receptor. Esto es probablemente consecuencia de la redundancia de receptores y de los mecanismos compensatorios que presentan las estrategias de delección germinal. A pesar de estas limitaciones, los estudios farmacológicos y genéticos sugieren que las acciones orexigénicas del NPY están mediadas por los postsinápticos Y1 e Y5 dentro del PVN (Nguyen et al. 2012; Sohn et al. 2013) (Figura 1B). Cabe destacar que el NPY de las neuronas ARC actúa a través del PVN Y1, lo que provoca una inhibición funcional del tono TH y la termogénesis BAT (Shi, et al. 2013). Además, el NPY también puede disminuir la transcripción pro-TRH y el procesamiento pro-TRH mediado por la proconvertasa 2 (PC2) en el PVN a través de los receptores Y1/Y5 (Cyr et al. 2013). En conjunto, abundantes pruebas sugieren que los efectos del NPY de la ARC sobre el equilibrio energético están mediados principalmente por el PVN. Sin embargo, es importante señalar que otras fuentes de NPY también pueden desempeñar un papel en la regulación del equilibrio energético.

#### **4.3. Correlación de la actividad de los circuitos neuronales con las respuestas conductuales mediante técnicas farmacogenéticas y optogenéticas**

La mayoría de las pruebas experimentales que han permitido a los investigadores esbozar los modelos sugeridos hasta ahora son en gran medida el resultado de pruebas circunstanciales. Sin embargo, el reciente desarrollo de técnicas farmacogenéticas y optogenéticas ha proporcionado una vía para ejercer un control temporal y espacialmente preciso sobre la actividad de elementos definidos del circuito. Esto permite establecer conexiones causales entre la actividad del circuito y las respuestas conductuales (Sternson 2013).

Mediante una elegante combinación de enfoques optogenéticos y de genética de ratones, Aponte y colaboradores han confirmado que la activación selectiva de las neuronas AgRP es suficiente para evocar la alimentación voraz en ratones, sin entrenamiento previo e independientemente de la señalización de la melanocortina (Aponte, et al. 2011). El nivel de activación neuronal se correlacionó con la magnitud, dinámica y duración de la respuesta conductual inducida. Además, se requirió fotoestimulación continua para mantener la alimentación evocada, lo que sugiere que la activación de las neuronas AgRP no inicia un efecto propagador sostenido (Aponte et al. 2011). Por el contrario, la estimulación optogenética prolongada (pero no breve) de las neuronas POMC dio lugar a una reducción de la ingesta de alimentos y del aumento de peso corporal que requirió la actividad MC4R corriente abajo (Aponte et al. 2011).

Los efectos conductuales sobre la ingesta de alimentos causados por la activación de las neuronas AgRP o POMC fueron corroborados por estudios en los que se utilizó la tecnología farmacogenética (receptores de diseño activados exclusivamente por fármacos de diseño [DREADD]). La activación farmacogenética de las neuronas AgRP induce rápidamente un comportamiento de alimentación y búsqueda de comida asociado a una disminución del gasto energético y un aumento de la adiposidad (Krashes, et al. 2011). En consonancia con los datos optogenéticos (Aponte et al. 2011), la estimulación a largo plazo de las neuronas POMC del ARC fue necesaria para reducir el apetito. Curiosamente, la estimulación aguda de las neuronas POMC del NTS generó una supresión inmediata de la ingesta de alimentos (Zhan et al. 2013).

En un estudio posterior, el grupo de Sternson realizó una serie de experimentos para averiguar qué regiones cerebrales y tipos celulares median en la alimentación evocada a partir de neuronas AgRP activadas. Los autores utilizaron métodos optogenéticos para cartografiar las conexiones sinápticas aguas abajo de las neuronas AgRP y evaluaron su papel en términos de comportamiento ingestivo mediante la perturbación de la actividad eléctrica en los tipos neuronales presinápticos y postsinápticos (Atasoy et al. 2012). Cabe destacar que los autores descubrieron que las neuronas AgRP del ARC inducen la evocación de la alimentación a través de la entrada inhibitoria sobre las neuronas de oxitocina en el PVN, mientras que las neuronas POMC del ARC están implicadas en el control a largo plazo del apetito y el equilibrio energético (Atasoy et al. 2012).

Colectivamente, estos resultados enfatizan una importancia previamente no reconocida para la activación temporal y espacial de las neuronas POMC y AgRP.

Así, las neuronas AgRP del ARC y POMC del NTS estarían implicadas en la regulación de la alimentación aguda, mientras que las neuronas POMC del ARC podrían estar implicadas en las respuestas a largo plazo. Esto demuestra la existencia de módulos conductuales y anatómicos múltiples y distintos que actúan en sincronía para regular el equilibrio energético de todo el cuerpo. El uso de estas herramientas en el campo del control central del equilibrio energético ha proporcionado información novedosa y valiosa y ha confirmado hallazgos anteriores. Sin embargo, también ha generado algunas observaciones controvertidas. Es necesario seguir investigando para definir con precisión la importancia de estos factores y conciliar estas observaciones con evidencias previas (Mercer et al. 2013). No obstante, estos informes demuestran que la optogenética y la farmacogenética son herramientas excepcionalmente útiles para estudiar las interrelaciones entre la sinaptología, la actividad de los circuitos neuronales y los resultados conductuales.

## **5. Nuevos actores en el control del equilibrio energético**

### **5.1. Tipos de células no neuronales: macroglía y microglía**

Tradicionalmente, las células gliales se han considerado socios neuronales satélites con funciones estructurales y de apoyo. Sin embargo, en los últimos años, las células gliales han adquirido un nuevo rango y ahora se consideran actores activos en muchas funciones fisiológicas, incluido el control del equilibrio energético.

Los astrocitos son células en forma de estrella que participan en una serie de funciones, como el apoyo metabólico a las neuronas, la captación y liberación de transmisores, así como la remodelación sináptica (Sofroniew y Vinters 2010). Los astrocitos expresan LepR (Cheung y Morris 2005; Hsueh, et al. 2009b) y las modificaciones en los niveles circulantes de leptina alteran la expresión de proteínas estructurales en los astrocitos hipotalámicos, así como los transportadores de glutamato y glucosa (Fuente-Martín, et al. 2012; García-Caceres, et al. 2011). Esto puede causar cambios en la plasticidad sináptica y en la excitabilidad de las neuronas circundantes que conducen a adaptaciones metabólicas. De hecho, la administración de HFD en roedores se asocia con una mayor cobertura glial de las neuronas POMC perikarya (Horvath, et al. 2010). También se ha informado de que los ratones DIO presentan una mayor expresión de

LepR astrocítico funcional en la región hipotalámica, un efecto que puede desempeñar un papel en el desarrollo de la resistencia a la leptina (Hsueh, et al. 2009a). De hecho, la pérdida de LepR astrocítico en condiciones de HFD proporciona una protección parcial para desarrollar alteraciones en la señalización neuronal de la leptina (Jayaram, et al. 2013).

La obesidad y la sobrecarga de lípidos inducen una inflamación crónica de bajo grado en el hipotálamo (Thaler, et al. 2010). Esto se considera un efecto protector, promovido principalmente por las células microgliales que desempeñan acciones inmunitarias en el SNC. La alimentación con HFD activa selectiva y rápidamente la microglía en el hipotálamo y aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias (De Souza, et al. 2005; Milanski, et al. 2009; Thaler, et al. 2012). Curiosamente, se ha demostrado que la actividad física moderada reduce la activación microglial hipotalámica independientemente de la masa corporal (Yi, et al. 2012). También se ha descrito un aumento de la activación microglial hipotalámica en roedores y primates con manipulaciones nutricionales durante el periodo prenatal o perinatal (Grayson, et al. 2010; Tapia-Gonzalez, et al. 2011).

Los tanicitos han surgido recientemente como nuevos moduladores de las redes hipotalámicas que controlan el equilibrio energético. Entran en contacto con el líquido cefalorraquídeo y envían procesos que se aproximan a las neuronas de la ARC y la VMN (Bolborea y Dale 2013). Aunque se desconoce si los tanicitos son capaces de modular la actividad de las neuronas hipotalámicas, varias líneas de evidencia sugieren que este tipo celular en particular puede estar implicado en la regulación de la homeostasis energética. Por ejemplo, los tanicitos responden a las fluctuaciones en la concentración de glucosa (Frayling, et al. 2011), expresan una serie de genes relacionados con el control de la homeostasis energética (Bolborea y Dale 2013) y regulan las propiedades permeables de los capilares fenestrados de la ME, lo que puede constituir una forma de modular el acceso de metabolitos a la CRA (Langlet, et al. 2013). Curiosamente, los tanicitos pueden ser una nueva población de células madre neurales adultas en el hipotálamo. Los tanicitos expresan marcadores de células madre, como Nestin y Sox2 (Lee, et al. 2012), y los estudios de rastreo de linaje han demostrado que dan lugar a neuronas *in vivo* con implicaciones funcionales. Mientras que la alimentación a corto plazo con HFD promueve la neurogénesis hipotalámica en edades preadultas (Lee et al. 2012), la administración crónica de HFD provoca el agotamiento de las células madre neurales hipotalámicas (Li, et al. 2012).

Además, la manipulación de la neurogénesis hipotalámica en ratones adultos también produjo resultados divergentes. La inhibición selectiva de la neurogénesis ME en ratones adultos alimentados con una dieta hipercalórica redujo el aumento de peso y la adiposidad debido a un mayor gasto energético (Lee et al. 2012). Por el contrario, la activación genética de IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B en células hipotalámicas Sox2 positivas conduce a comer en exceso y a ganar peso (Li et al. 2012). Es importante señalar que estas estrategias no se dirigían exclusivamente a los tanicitos, por lo que estos efectos metabólicos no pueden atribuirse únicamente a este tipo celular. En conjunto, estos resultados indican que la neurogénesis tras la administración de HFD a corto o largo plazo puede tener un efecto compensatorio o perjudicial, respectivamente, sobre el destino celular. Estas diferencias también pueden ser consecuencia de la selección de distintas poblaciones de tanicitos (Bolborea y Dale 2013).

## **5.2. Mecanismos epigenéticos**

La interacción entre factores genéticos y ambientales (nutrición, salud materna, sustancias químicas, estilo de vida, etc.) durante los periodos prenatal o perinatal y su influencia en el desarrollo del equilibrio energético y las alteraciones metabólicas en la edad adulta ha suscitado recientemente un gran interés. Tanto en humanos como en modelos animales, las manipulaciones nutricionales prenatales o perinatales conducen a alteraciones metabólicas crónicas en términos de comportamiento alimentario, gasto energético, sensibilidad a la leptina u homeostasis de la glucosa. Estos defectos metabólicos pueden ser en parte consecuencia de un desarrollo anormal de los circuitos neuronales reguladores del apetito debido a la programación perinatal (Contreras, et al. 2013). Los cambios epigenéticos se han propuesto como probables candidatos para mediar, al menos en parte, en estos eventos de programación neuronal, pero un número limitado de estudios han explorado esta hipótesis. La maquinaria epigenética que controla la dinámica de la cromatina incluye la metilación del ADN, las modificaciones postraduccionales de las histonas y los ARN no codificantes. La sobrealimentación neonatal en ratas, que provoca sobrepeso y síndrome metabólico, está asociada a la hipermetilación del promotor del gen POMC (Plagemann, et al. 2009). La extensión de esta metilación del ADN se correlaciona negativamente con la expresión de POMC en relación con los niveles de leptina e insulina, lo que sugiere la funcionalidad de

alteraciones epigenómicas adquiridas (Plagemann et al. 2009). En el mismo modelo de sobrealimentación, Plagemann y colaboradores también hallaron un aumento de la metilación del promotor de IR en el hipotálamo (Plagemann, et al. 2010). Del mismo modo, la remodelación epigenética de los genes hipotalámicos inducida por la desnutrición materna leve (Begum, et al. 2012; Stevens, et al. 2010) o el estrés (Paternain, et al. 2012) también se han asociado con el equilibrio energético alterado y el metabolismo en modelos animales experimentales. En humanos, se han propuesto diferentes patrones de metilación de las regiones promotoras de POMC y NPY en leucocitos como biomarcadores para predecir la recuperación de peso tras un programa de restricción energética (Crujeiras, et al. 2013). En conjunto, estas evidencias apoyan la hipótesis de que las perturbaciones ambientales tempranas prenatales o postnatales causan alteraciones metabólicas crónicas que son en parte consecuencia de cambios epigenéticos en genes clave y áreas del SNC implicadas en el control del equilibrio energético. No obstante, es necesario seguir investigando para determinar la importancia de estos fenómenos epigenéticos.

Recientemente se ha sugerido que los microARN (miARN), una clase de pequeños ARN no codificantes que regulan la expresión génica a nivel postranscripcional, están implicados en el control hipotalámico del equilibrio energético. Se ha demostrado que la expresión de Dicer, una endorribonucleasa esencial para la maduración de miARN, está regulada por la disponibilidad y el exceso de nutrientes en el hipotálamo (Schneeberger, et al. 2012). Además, también hemos demostrado que la delección de Dicer en las neuronas POMC conduce a un fenotipo obeso caracterizado por un aumento de la adiposidad, hiperleptinemia, metabolismo defectuoso de la glucosa y alteraciones en el eje pituitario-adrenal. Este fenotipo se asocia a una degeneración progresiva de las neuronas POMC, lo que indica un papel clave de los miARN en la supervivencia de esta población de neuronas (Schneeberger, et al. 2012, Greenman, et al. 2013). Estudios de secuenciación de alto rendimiento en ARC y PVN de ratas han mostrado un patrón específico de enriquecimiento de miRNAs que podría utilizarse para definir un perfil prototípico en estas regiones cerebrales. Estos miRNAs incluyen siete de los ocho genes de la familia let-7, los dos genes miR-7, el gen miR-9 y la copia 5' de los tres loci miR-30 (Amar, et al. 2012). Además, los experimentos de hibridación in situ revelaron una expresión limitada y distinta de miR-7a en el hipotálamo, que se colocaliza preferentemente con las neuronas AgRP

(Herzer, et al. 2012). A pesar de estos esfuerzos por describir el transcriptoma de miARN y los patrones de expresión en el hipotálamo, aún se desconoce el papel de miARN específicos en circuitos neuronales concretos en la regulación del equilibrio energético de todo el cuerpo.

## **6. Observaciones finales: integración de circuitos neuronales y respuestas fisiológicas**

Como ya se ha señalado, el equilibrio energético del organismo está regulado por muchos factores a través de procesos de integración complejos y multinivel en los que intervienen múltiples circuitos neuronales. El sistema homeostático está influido básicamente por señales a largo plazo (leptina e insulina) y a corto plazo (hormonas gastrointestinales y estímulos vagales) que actúan de forma concertada para activar circuitos neuronales específicos en el hipotálamo y el tronco encefálico destinados a satisfacer las necesidades metabólicas de todo el organismo. Además de este módulo homeostático, los centros corticolímbico y mesolímbico (que incluyen el área tegmental ventral, el núcleo accumbens, el córtex prefrontal, el hipocampo y la amígdala) integran estímulos cognitivos, hedónicos y emocionales en un proceso no homeostático (Berthoud 2011). Las señales circulantes de equilibrio energético, como la leptina y la grelina, también se dirigen a las redes hedónicas para modular el apetito. Sin embargo, este sistema puede anular el control homeostático y provocar un desequilibrio energético (Berthoud 2011). De hecho, se han descrito sorprendentes similitudes entre los mecanismos de recompensa por la comida y la adicción a las drogas (DiLeone, et al. 2012). Por lo tanto, estas complejas interacciones entre los sistemas homeostáticos y no homeostáticos culminan en una regulación coordinada del apetito y del equilibrio energético a través de la modulación de las salidas endocrinas, autonómicas y conductuales (Figura 2). Los mecanismos integradores precisos de estos diferentes niveles de regulación y la generación de salidas fisiológicas específicas es uno de los principales enigmas sin resolver de la regulación central del equilibrio energético.

### **Agradecimientos**

Este trabajo ha sido financiado por: RecerCaixa Grant 2010ACUP\_00275; EFSD/Lilly Fellowship Award; Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN),

Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) Beca PI10/01074; MICINN Beca SAF2010- 19527 (RG); M.S. es beneficiario de una beca de pregrado de la Universidad de Barcelona. M.C. es beneficiario de un contrato Miguel Servet (CP09/00233) del MICINN-ISCIII. Algunas de estas becas están cofinanciadas por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional "Una manera de construir Europa". Este trabajo se ha realizado en parte en el Centro Esther Koplowitz de Barcelona.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### **Figura Leyendas**

**Figura 1. Representación esquemática de los principales circuitos neuronales afectados por la leptina y la grelina. (A)** La leptina se libera en proporción a las reservas de grasa y en el ARC estimula la actividad de las neuronas POMC anorexigénicas mientras que inhibe las neuronas AgRP vecinas. El resultado es un aumento de la liberación  $\alpha$ -MSH y la activación de neuronas de segundo orden que expresan MC4R en regiones hipotalámicas y extrahipotalámicas. Las neuronas POMC también expresan MC4R, lo que sugiere la existencia de un mecanismo autorregulador ejercido por la  $\alpha$ -MSH. La leptina también actúa sobre las neuronas presinápticas GABAérgicas atenuando su efecto inhibitorio sobre las neuronas POMC. En conjunto, estos efectos se traducen en una reducción de la ingesta de alimentos y un aumento del gasto energético. **(B)** La grelina ejerce sus efectos orexigénicos a través de las neuronas AgRP. La grelina aumenta las proyecciones inhibitorias GABAérgicas sobre las neuronas POMC y potencia la expresión y liberación de NPY y AgRP. En el PVN, la AgRP actúa como un agonista inverso MC4R

mientras que el NPY se une a los receptores Y1 e Y5. En conjunto, estos acontecimientos conducen a un aumento de la producción orexigénica. Flechas rojas y sinapsis: efecto inhibitor. Flechas verdes: efecto de activación. WAT: tejido adiposo blanco.

**Figura 2. Integración esquemática de los diferentes niveles de regulación de la ingesta de alimentos y del equilibrio energético.** La ingesta de alimentos y el equilibrio energético están regulados de forma coordinada por mecanismos neurales homeostáticos y no homeostáticos. Las hormonas circulantes y los estímulos vagales informan al SNC sobre el estado nutricional y energético de todo el organismo. Se cree que la leptina y la insulina participan en la regulación a largo plazo del equilibrio energético, mientras que las hormonas GI y los aferentes vagales representan un mecanismo regulador a corto plazo. Estas hormonas actúan de forma concertada para activar circuitos neuronales específicos en centros homeostáticos y hedónicos, estableciendo interacciones dinámicas y complejas entre estas diferentes regiones cerebrales para elaborar respuestas endocrinas, autonómicas y conductuales coordinadas para regular el equilibrio energético. Las señales sensoriales, emocionales y sociales también influyen en los comportamientos ingestivos, probablemente a través de estructuras cerebrales superiores y no homeostáticas. LHA: área hipotalámica lateral; VTA: área tegmental ventral; NAc: núcleo accumbens.

**Tabla 1.** Resumen de los modelos genéticos de ratón relevantes utilizados en el análisis de las vías de señalización de la leptina y la insulina en las neuronas POMC y AgRP. N/D: no determinado.



Manipulación genética	Tipo de célula neuronal	BW	Adiposidad	Ingesta de alimentos	Gasto energético	Dieta	Otras características	Referencias
Supresión de LepR	POMC	+	+	=	=	Chow	Expresión alterada de neuropéptidos	(Balthasar, et al. 2004)
Supresión de LepR	AgRP	+	+	=	=	Chow	Actividad locomotora reducida	(van de Wall, et al. 2008)
Supresión de LepR	POMC y AgRP	+	+	transient +	-	Chow	Aumento de la tasa de intercambio respiratorio	(van de Wall et al. 2008)
Supresión de IR	POMC	=	=	=	N/D	Chow y HFD	-	(Konner, et al. 2007b)
Supresión de IR	AgRP	=	=	=	N/D	Chow y HFD	Aumento de la producción hepática de glucosa	(Konner et al. 2007b)
Reexpresión IR en ratones L1	POMC	-	=	+	+	Chow	Resistencia a la insulina	(Lin, et al. 2010)
Reexpresión IR en ratones L1	AgRP	-	=	=	+	Chow	Rescate de la producción hepática de glucosa	(Lin et al. 2010)
Supresión de LepR e IR	POMC	+	=	=	-	Chow	Resistencia a la insulina y reducción de la fertilidad femenina	(Hill, et al. 2010)
Supresión del IRS-2	POMC	=	=	=	=	Chow	Niveles normales de insulina y leptina	(Choudhury et al. 2005)

<b>Supresión de PTP1-B</b>	POMC	-	-	=	+	HFD	Mejora de la sensibilidad a la leptina	(Banno, et al. 2010)
<b>Supresión de STAT-3</b>	POMC	+	+	+	N/D	Chow	Fenotipo normal en ratones macho	(Xu, et al. 2007)
<b>Supresión de STAT-3</b>	AgRP	+	+	+	N/D	Chow	Hiporrespuesta a la leptina	(Gong, et al. 2008)
<b>STAT-3 forma activa constitutiva</b>	POMC	+	+	+	N/D	Chow	Ningún efecto adicional sobre la HFD	(Ernst, et al. 2009)
<b>STAT-3 forma activa constitutiva</b>	AgRP	-	-	=	+	Chow y HFD	Aumento de la actividad locomotora	(Mesaros, et al. 2008)
<b>Supresión de PDK-1</b>	POMC	+	+	+	=	Chow	Disminución de la expresión del gen POMC	(Iskandar, et al. 2010)
<b>Supresión de PDK-1</b>	AgRP	-	-	-	=	Chow	Rescatado por Foxo1 dominante negativo	(Cao, et al. 2011)
<b>Supresión de PDK-1</b>	POMC	transie +	transitorio +	transient +	N/D	Chow y HFD	Rescatado por Foxo1 dominante negativo	(Belgardt, et al. 2008)
<b>Supresión de FOXO-1</b>	POMC	-	-	-	=	Chow	Aumento de la expresión de Cpe y de los niveles de a-MSH	(Plum, et al. 2009)

<b>FOXO-1 forma activa constitutiva</b>	POMC	+	+	+	=	Chow	Disminución de la expresión del gen POMC	(Iskandar et al. 2010)
<b>Supresión de FOXO-1</b>	AgRP	=	-	-	=	Chow	Resistente a la HFD	(Ren, et al. 2012)
<b>Supresión de SOCS-3</b>	POMC	-	N/D	=	+	HFD	Sin fenotipo de peso corporal con la dieta chow	(Kievit, et al. 2006)
<b>SOCS-3 sobreexpresión</b>	POMC	+	+	=	-	Chow	Resistencia a la leptina	(Reed, et al. 2010)
<b>SOCS-3 sobreexpresión</b>	AgRP	=	=	+	+	Chow	Alteración del metabolismo de la glucosa	(Olofsson, et al. 2013)
<b>Supresión de PTEN</b>	POMC	+	+	+	=	Chow	Dimorfismo de género en HFD	(Plum et al. 2009)
<b>supresión de p85</b>	POMC	=	N/D	N/D	N/D	Chow	Dimorfismo de género en HFD	(Hill, et al. 2009)
<b>p110 <math>\alpha</math> deleción</b>	POMC	+	+	=	- (mujeres)	Chow	Sensible a HFD	(Hill et al. 2009)
<b>p110 <math>\alpha</math> deleción</b>	POMC	=	=	=	=	Chow	Sensible a HFD	(Al-Qassab et al. 2009)
<b>p110 <math>\alpha</math> deleción</b>	AgRP	=	=	=	=	Chow y HFD	Despolarización atenuada inducida por insulina	(Al-Qassab et

								al. 2009)
<b>Supresión de p110B</b>	POMC	=	+	+	=	Chow	Sensible a HFD	(Al-Qassab et al. 2009)
<b>Supresión de p110B</b>	AgRP	-	-	-	=	Chow y HFD	Despolarización atenuada inducida por insulina	(Al-Qassab et al. 2009)
<b>Supresión de AMPK<math>\alpha</math>2</b>	POMC	+	+	+ despu és del ayuno	-	Chow y HFD	neuronas insensibles a los cambios de glucosa	(Claret et al. 2007)
<b>Supresión de AMPK<math>\alpha</math>2</b>	AgRP	-	=	=	=	Chow	neuronas insensibles a los cambios de glucosa	(Claret et al. 2007)

## **Referencias**

- Abbott CR, Kennedy AR, Wren AM, Rossi M, Murphy KG, Seal LJ, Todd JF, Ghatei MA, Small CJ & Bloom SR 2003 Identificación de núcleos hipotalámicos implicados en el efecto orexigénico de la hormona concentradora de melanina. *Endocrinology* 144 3943-3949.
- Abbott CR, Small CJ, Kennedy AR, Neary NM, Sajedi A, Ghatei MA & Bloom SR 2005 El bloqueo del receptor del neuropéptido Y2 con el antagonista específico BIIE0246 atenúa el efecto del péptido YY(3-36) endógeno y exógeno sobre la ingesta de alimentos. *Brain Res* 1043 139-144.
- Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM & Bloom SR 1985 Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 89 1070-1077.
- Air EL, Benoit SC, Blake Smith KA, Clegg DJ & Woods SC 2002 La administración aguda de insulina en el tercer ventrículo disminuye la ingesta de alimentos en dos paradigmas. *Pharmacol Biochem Behav* 72 423-429.
- Al-Qassab H, Smith MA, Irvine EE, Guillermet-Guibert J, Claret M, Choudhury AI, Selman C, Piipari K, Clements M, Lingard S, et al. 2009 Dominant role of the p110beta isoform of PI3K over p110alpha in energy homeostasis regulation by POMC and AgRP neurons. *Cell Metab* 10 343-354.
- Amar L, Benoit C, Beaumont G, Vacher CM, Crepin D, Taouis M & Baroin-Tourancheau A 2012 MicroRNA expression profiling of hypothalamic arcuate and paraventricular nuclei from single rats using Illumina sequencing technology. *J Neurosci Methods* 209 134-143.
- Ao Y, Go VL, Toy N, Li T, Wang Y, Song MK, Reeve JR, Jr., Liu Y & Yang H 2006 La hormona liberadora de tirotrópina del tronco encefálico regula la ingesta de alimentos a través de la estimulación colinérgica vagal-dependiente de la secreción de grelina. *Endocrinology* 147 6004-6010.
- Aponte Y, Atasoy D & Sternson SM 2011 Las neuronas AGRP son suficientes para orquestar el comportamiento alimentario rápidamente y sin entrenamiento. *Nat Neurosci* 14 351-355.
- Asnicar MA, Smith DP, Yang DD, Heiman ML, Fox N, Chen YF, Hsiung HM & Koster A 2001 Ausencia de transcripción regulada por cocaína y anfetamina.

- provoca obesidad en ratones alimentados con una dieta hipercalórica. *Endocrinology* 142 4394- 4400.
- Atasoy D, Betley JN, Su HH & Sternson SM 2012 Deconstrucción de un circuito neuronal para el hambre. *Nature* 488 172-177.
- Bagdade JD, Bierman EL & Porte D, Jr. 1967 The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J Clin Invest* 46 1549-1557.
- Balthasar N, Coppari R, McMinn J, Liu SM, Lee CE, Tang V, Kenny CD, McGovern RA, Chua SC, Jr., Elmquist JK, et al. 2004 La señalización del receptor de leptina en las neuronas POMC es necesaria para la homeostasis normal del peso corporal. *Neuron* 42 983-991.
- Balthasar N, Dalgaard LT, Lee CE, Yu J, Funahashi H, Williams T, Ferreira M, Tang V, McGovern RA, Kenny CD, et al. 2005 Divergencia de las vías de la melanocortina en el control de la ingesta de alimentos y el gasto energético. *Cell* 123 493-505.
- Banno R, Zimmer D, De Jonghe BC, Atienza M, Rak K, Yang W & Bence KK 2010 PTP1B y SHP2 en neuronas POMC regulan recíprocamente el balance energético en ratones. *J Clin Invest* 120 720-734.
- Barrachina MD, Martinez V, Wang L, Wei JY & Tache Y 1997 Interacción sinérgica entre la leptina y la colecistoquinina para reducir la ingesta de alimentos a corto plazo en ratones delgados. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 10455-10460.
- Barrera JG, Sandoval DA, D'Alessio DA & Seeley RJ 2011 GLP-1 y balance energético: un modelo integrado de control a corto y largo plazo. *Nat Rev Endocrinol* 7 507-516.
- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, et al. 2002 Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 418 650-654.
- Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, Chivers JE, Chandarana K, Herzog H, Le Roux CW, Thomas EL, Bell JD & Withers DJ 2006 Papel crítico del péptido YY en la saciación mediada por proteínas y la regulación del peso corporal. *Cell Metab* 4 223-233.
- Baura GD, Foster DM, Porte D, Jr., Kahn SE, Bergman RN, Cobelli C & Schwartz MW 1993 Transporte saturable de insulina desde el plasma hacia el

- sistema nervioso central de perros in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the . *J Clin Invest* 92 1824-1830.
- Beck B, Jhanwar-Uniyal M, Bulet A, Chapleur-Chateau M, Leibowitz SF & Bulet C 1990 Rapid and localized alterations of neuropeptide Y in discrete hypothalamic nuclei with feeding status. *Brain Res* 528 245-249.
- Begum G, Stevens A, Smith EB, Connor K, Challis JR, Bloomfield F & White A 2012 Los cambios epigenéticos en las vías de regulación de la energía hipotalámica fetal están asociados con la desnutrición materna y la gemelaridad. *Faseb J* 26 1694-1703.
- Belgardt BF, Husch A, Rother E, Ernst MB, Wunderlich FT, Hampel B, Klockener T, Alessi D, Kloppenburg P & Bruning JC 2008 PDK1 Deficiency in POMC-Expressing Cells Reveals FOXO1-Dependent and -Independent Pathways in Control of Energy Homeostasis and Stress Response. *Cell Metab* 7 291-301.
- Benoit SC, Air EL, Coolen LM, Strauss R, Jackman A, Clegg DJ, Seeley RJ & Woods SC 2002 La acción catabólica de la insulina en el cerebro está mediada por melanocortinas. *J Neurosci* 22 9048-9052.
- Berthoud HR 2011 Impulsos metabólicos y hedónicos en el control neural del apetito: ¿quién manda? *Curr Opin Neurobiol* 21 888-896.
- Bewick GA, Gardiner JV, Dhillon WS, Kent AS, White NE, Webster Z, Ghatei MA & Bloom SR 2005 La ablación post-embrionaria de las neuronas AgRP en ratones conduce a un fenotipo magro e hipofágico. *Faseb J* 19 1680-1682.
- Bi S, Ladenheim EE, Schwartz GJ & Moran TH 2001 A role for NPY overexpression in the dorsomedial hypothalamus in hyperphagia and obesity of OLETF rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281 R254- 260.
- Bingham NC, Anderson KK, Reuter AL, Stallings NR & Parker KL 2008 La pérdida selectiva de receptores de leptina en el núcleo hipotalámico ventromedial provoca un aumento de la adiposidad y un síndrome metabólico. *Endocrinología* 149 2138-2148.
- Blevins JE, Chelikani PK, Haver AC & Reidelberger RD 2008 PYY(3-36) induce Fos en el núcleo arqueado y en células catecolaminérgicas y no catecolaminérgicas.

neuronas catecolaminérgicas del núcleo del tracto solitario de la rata.

*Péptidos* 29 112-119.

- Boey D, Lin S, Enriquez RF, Lee NJ, Slack K, Couzens M, Baldock PA, Herzog H & Sainsbury A 2008 Los ratones transgénicos PYY están protegidos contra la obesidad inducida por la dieta y la obesidad genética. *Neuropeptides* 42 19-30.
- Bolborea M & Dale N 2013 Tanicitos hipotalámicos: funciones potenciales en el control de la alimentación y el equilibrio energético. *Trends Neurosci* 36 91-100.
- Broadwell RD & Brightman MW 1976 Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood. *J Comp Neurol* 166 257-283.
- Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M & Hokfelt T 1998 The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 15043-15048.
- Butler AA, Kesterson RA, Khong K, Cullen MJ, Pellemounter MA, Dekoning J, Baetscher M & Cone RD 2000 Un síndrome metabólico único causa obesidad en el ratón deficiente del receptor de melanocortina-3. *Endocrinology* 141 3518-3521.
- Cao Y, Nakata M, Okamoto S, Takano E, Yada T, Minokoshi Y, Hirata Y, Nakajima K, Iskandar K, Hayashi Y, et al. 2011 PDK1-Foxo1 en las neuronas del péptido relacionado con el agutí regula la homeostasis energética modulando la ingesta de alimentos y el gasto energético. *PLoS One* 6 e18324.
- Cason AM, Smith RJ, Tahsili-Fahadan P, Moorman DE, Sartor GC & Aston-Jones G 2010 Papel de la orexina/hipocretina en la búsqueda de recompensa y la adicción: implicaciones para la obesidad. *Physiol Behav* 100 419-428.
- Challis BG, Pinnock SB, Coll AP, Carter RN, Dickson SL & O'Rahilly S 2003 Acute effects of PYY3-36 on food intake and hypothalamic neuropeptide expression in the mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 311 915-919.
- Chao PT, Yang L, Aja S, Moran TH & Bi S 2011 La supresión de la expresión de NPY en el hipotálamo dorsomedial promueve el desarrollo de adipocitos marrones y previene la obesidad inducida por la dieta. *Cell Metab* 13 573-583.
- Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, et al. 1996 Evidencia de que la

El gen de la diabetes codifica el receptor de la leptina: identificación de una mutación en el gen del receptor de la leptina en ratones db/db. *Cell* 84 491-495.

Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarh DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM, et al. 2004 Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* 145 2607-2612.

Cheung CC, Clifton DK & Steiner RA 1997 Las neuronas de proopiomelanocortina son dianas directas de la leptina en el hipotálamo. *Endocrinology* 138 4489-4492.

Cheung CC, Kurrasch DM, Liang JK & Ingraham HA 2013 El etiquetado genético de las neuronas del factor esteroideogénico-1 (SF-1) en ratones revela un circuito del núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH) que comienza en la neurogénesis y el desarrollo de un grupo neuronal no SF-1 separado en el VMH ventrolateral. *J Comp Neurol* 521 1268-1288.

Cheung O & Morris R 2005 Los astrocitos del núcleo arqueado y la eminencia media que captan un colorante fluorescente de la circulación expresan receptores de leptina y receptores del neuropéptido Y Y1. *Glia* 52 228-233.

Choudhury AI, Heffron H, Smith MA, Al-Qassab H, Xu AW, Selman C, Simmgem M, Clements M, Claret M, Maccoll G, et al. 2005 The role of insulin receptor substrate 2 in hypothalamic and beta cell function. *J Clin Invest* 115 940-950.

Ciriello J, McMurray JC, Babic T & de Oliveira CV 2003 Collateral axonal projections from hypothalamic hypocretin neurons to cardiovascular sites in nucleus ambiguus and nucleus tractus solitarius. *Brain Res* 991 133- 141.

Claret M, Smith MA, Batterham RL, Selman C, Choudhury AI, Fryer LG, Clements M, Al-Qassab H, Heffron H, Xu AW, et al. 2007 AMPK es esencial para la regulación de la homeostasis energética y la detección de glucosa por neuronas POMC y AgRP. *J Clin Invest* 117 2325-2336.

Claret M, Smith MA, Knauf C, Al-Qassab H, Woods A, Heslegrave A, Piipari K, Emmanuel JJ, Colom A, Valet P, et al. 2011 La delección de Lkb1 en las neuronas pro- opiomelanocortina deteriora la homeostasis de la glucosa periférica en ratones. *Diabetes* 60 735-745.

- Clark JT, Kalra PS, Crowley WR & Kalra SP 1984 Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 115 427-429.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, et al. 1998 Una mutación en el gen receptor de la leptina humana causa obesidad y disfunción hipofisaria. *Nature* 392 398-401.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. 1996 Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334 292-295.
- Contreras C, Novelle MG, Leis R, Dieguez C, Skrede S & Lopez M 2013 Efectos de la programación neonatal en los mecanismos hipotalámicos que controlan el balance energético. *Horm Metab Res*.
- Corander MP, Rimmington D, Challis BG, O'Rahilly S & Coll AP 2011 La pérdida del péptido relacionado con el agutí no afecta significativamente al fenotipo de la deficiencia murina de POMC. *Endocrinología* 152 1819-1828.
- Corp ES, Woods SC, Porte D, Jr., Dorsa DM, Figlewicz DP & Baskin DG 1986 Localization of 125I-insulin binding sites in the rat hypothalamus by quantitative autoradiography. *Neurosci Lett* 70 17-22.
- Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD & Low MJ 2001 La leptina activa las neuronas POMC anorexigénicas a través de una red neuronal en el núcleo arqueado. *Nature* 411 480-484.
- Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, et al. 2003 The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 37 649-661.
- Crujeiras AB, Campion J, Diaz-Lagares A, Milagro FI, Goyenechea E, Abete I, Casanueva FF & Martinez JA 2013 Association of weight regain with specific methylation levels in the NPY and POMC promoters in leukocytes of obese men: Un estudio traslacional. *Regul Pept*.

- Cui Y, Huang L, Eleftheriou F, Yang G, Shelton JM, Giles JE, Oz OK, Pourbahrami T, Lu CY, Richardson JA, et al. 2004 Papel esencial de STAT3 en el peso corporal y la homeostasis de la glucosa. *Mol Cell Biol* 24 258-269.
- Cyr NE, Toorie AM, Steger JS, Sochat MM, Hyner S, Perello M, Stuart R & Nillni EA 2013 Mecanismos por los que el orexígeno NPY regula la alfa-MSH y TRH anorexigénicas. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 304 E640-650.
- Dagon Y, Hur E, Zheng B, Wellenstein K, Cantley LC & Kahn BB 2012 p70S6 quinasa fosforilada AMPK en serina 491 para mediar el efecto de la leptina sobre la ingesta de alimentos. *Cell Metab* 16 104-112.
- Davis AM, Seney ML, Stallings NR, Zhao L, Parker KL & Tobet SA 2004 La pérdida del factor esteroideogénico 1 altera la topografía celular en el núcleo ventromedial del hipotálamo del ratón. *J Neurobiol* 60 424-436.
- De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, Saad MJ & Velloso LA 2005 El consumo de una dieta rica en grasas activa una respuesta proinflamatoria e induce resistencia a la insulina en el hipotálamo. *Endocrinology* 146 4192-4199.
- Dietrich MO & Horvath TL 2013 Hypothalamic control of energy balance: insights into the role of synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 36 65-73.
- DiLeone RJ, Taylor JR & Picciotto MR 2012 The drive to eat: comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction. *Nat Neurosci* 15 1330-1335.
- do Carmo JM, da Silva AA, Rushing JS, Pace BR & Hall JE 2013 Differential control of metabolic and cardiovascular functions by melanocortin-4 receptors in proopiomelanocortin neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*.
- Dube MG, Kalra SP & Kalra PS 1999 Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: identification of hypothalamic sites of action. *Brain Res* 842 473-477.
- Egawa M, Yoshimatsu H & Bray GA 1991 Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. *Am J Physiol* 260 R328-334.

- Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, Flier JS, Saper CB & Elmquist JK 1999 Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* 23 775-786.
- Elias CF, Lee C, Kelly J, Aschkenasi C, Ahima RS, Couceyro PR, Kuhar MJ, Saper CB & Elmquist JK 1998 Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 21 1375-1385.
- Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS & Saper CB 1998 Distribuciones de isoformas de ARNm del receptor de leptina en el cerebro de rata. *J Comp Neurol* 395 535- 547.
- Ernst MB, Wunderlich CM, Hess S, Paehler M, Mesaros A, Korolov SB, Kleinridders A, Husch A, Munzberg H, Hampel B, et al. 2009 Enhanced Stat3 activation in POMC neurons provoca negative feedback inhibition of leptin and insulin signaling in obesity. *J Neurosci* 29 11582-11593.
- Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ & Cone RD 1997 Papel de las neuronas melanocortinérgicas en la alimentación y el síndrome de obesidad agutí. *Nature* 385 165-168.
- Fan W, Ellacott KL, Halatchev IG, Takahashi K, Yu P & Cone RD 2004 Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system. *Nat Neurosci* 7 335-336.
- Farooqi IS 2008 Obesidad humana monogénica. *Front Horm Res* 36 1-11.
- Faulconbridge LF, Cummings DE, Kaplan JM & Grill HJ 2003 Hyperphagic effects of brainstem ghrelin administration. *Diabetes* 52 2260-2265.
- Fekete C, Legradi G, Mihaly E, Huang QH, Tatro JB, Rand WM, Emerson CH & Lechan RM 2000 La hormona estimulante de melanocitos alfa está contenida en los terminales nerviosos que inervan las neuronas sintetizadoras de la hormona liberadora de tirotrópina en el núcleo paraventricular hipotalámico e impide la supresión inducida por el ayuno de la expresión génica de la hormona liberadora de protirotrópina. *J Neurosci* 20 1550-1558.
- Fekete C, Marks DL, Sarkar S, Emerson CH, Rand WM, Cone RD & Lechan RM 2004 Effect of Agouti-related protein in regulation of the hypothalamic- pituitary-thyroid axis in the melanocortin 4 receptor knockout mouse. *Endocrinology* 145 4816-4821.

- Florijn WJ, Mulder AH, Versteeg DH & Gispen WH 1993 Adrenocorticotropin/alpha-melanocyte-stimulating hormone (ACTH/MSH) (ACTH/MSH)-like peptides modulate adenylate cyclase activity in rat brain slices: evidence for an ACTH/MSH receptor-coupled mechanism. *J Neurochem* 60 2204-2211.
- Frayling C, Britton R & Dale N 2011 ATP-mediated glucosensing by hypothalamic tanycytes. *J Physiol* 589 2275-2286.
- Fuente-Martin E, Garcia-Caceres C, Granado M, de Ceballos ML, Sanchez-Garrido MA, Sarman B, Liu ZW, Dietrich MO, Tena-Sempere M, Argente-Arizon P, et al. 2012 Leptin regulates glutamate and glucose transporters in hypothalamic astrocytes. *J Clin Invest* 122 3900-3913.
- Garcia-Caceres C, Fuente-Martin E, Burgos-Ramos E, Granado M, Frago LM, Barrios V, Horvath T, Argente J & Chowen JA 2011 Differential acute and chronic effects of leptin on hypothalamic astrocyte morphology and synaptic protein levels. *Endocrinología* 152 1809-1818.
- Gehlert DR, Chronwall BM, Schafer MP & O'Donohue TL 1987 Localization of neuropeptide Y messenger ribonucleic acid in rat and mouse brain by in situ hybridization. *Synapse* 1 25-31.
- Gibbs J & Smith GP 1977 Colecistoquinina y saciedad en ratas y monos rhesus. *Am J Clin Nutr* 30 758-761.
- Gibbs J, Young RC & Smith GP 1973 La colecistoquinina disminuye la ingesta de alimentos en ratas. *J Comp Physiol Psychol* 84 488-495.
- Gil K, Bugajski A & Thor P 2011 La estimulación eléctrica del nervio vago disminuye el consumo de alimentos y el aumento de peso en ratas alimentadas con una dieta rica en grasas. *J Physiol Pharmacol* 62 637-646.
- Gong L, Yao F, Hockman K, Heng HH, Morton GJ, Takeda K, Akira S, Low MJ, Rubinstein M & MacKenzie RG 2008 El transductor de señales y activador de la transcripción-3 es necesario en las neuronas hipotálamicas de la proteína relacionada con el agutí/neuropeptido Y para la homeostasis energética normal. *Endocrinology* 149 3346-3354.
- Graham M, Shutter JR, Sarmiento U, Sarosi I & Stark KL 1997 La sobreexpresión de Agtr conduce a la obesidad en ratones transgénicos. *Nat Genet* 17 273-274.

- Grayson BE, Levasseur PR, Williams SM, Smith MS, Marks DL & Grove KL 2010 Cambios en la expresión de melanocortina y vías inflamatorias en crías fetales de primates no humanos alimentados con una dieta alta en grasas. *Endocrinología* 151 1622-1632.
- Greenman Y, Kuperman Y, Drori Y, Asa SL, Navon I, Forkosh O, Gil S, Stern N & Chen A 2013 Postnatal Ablation of POMC Neurons Induces an Obese Phenotype Characterized by Decreased Food Intake and Enhanced Anxiety-Like Behavior. *Mol Endocrinol* 27 1091-102.
- Gropp E, Shanabrough M, Borok E, Xu AW, Janoschek R, Buch T, Plum L, Balthasar N, Hampel B, Waisman A, et al. 2005 Las neuronas que expresan el péptido relacionado con Agouti son obligatorias para la alimentación. *Nat Neurosci* 8 1289-1291.
- Guan XM, Yu H, Trumbauer M, Frazier E, Van der Ploeg LH & Chen H 1998 Induction of neuropeptide Y expression in dorsomedial hypothalamus of ratones obesos inducidos por dieta. *Neuroreport* 9 3415-3419.
- Guo L, Munzberg H, Stuart RC, Nillni EA & Bjorbaek C 2004 N-acetilación de la hormona estimulante de los melanocitos alfa hipotalámica y regulación por la leptina. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 11797-11802.
- Hagan MM, Rushing PA, Pritchard LM, Schwartz MW, Strack AM, Van Der Ploeg LH, Woods SC & Seeley RJ 2000 Long-term orexigenic effects of AgRP- (83---132) involve mechanisms other than melanocortin receptor blockade. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279 R47-52.
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK & Friedman JM 1995 Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269 543-546.
- Harrold JA, Widdowson PS & Williams G 1999 Un equilibrio energético alterado provoca cambios selectivos en los receptores de melanocortina-4 (MC4-R), pero no en los de melanocortina-3 (MC3-R), en regiones hipotalámicas específicas: más pruebas de que la activación de MC4-R es un inhibidor fisiológico de la alimentación. *Diabetes* 48 267-271.
- Haskell-Luevano C & Monck EK 2001 Agouti-related protein functions as an inverse agonist at a constitutively active brain melanocortin-4 receptor. *Regul Pept* 99 1-7.

- Havrankova J, Roth J & Brownstein M 1978 Los receptores de insulina están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central de la rata. *Nature* 272 827-829.
- Hayes MR, Skibicka KP & Grill HJ 2008 El procesamiento del tronco cerebral caudal es suficiente para las respuestas conductuales, simpáticas y parasimpáticas impulsadas por la estimulación periférica y del receptor del péptido-1 similar al glucagón en el cerebro posterior. *Endocrinología* 149 4059-4068.
- Herzer S, Silaharoglu A & Meister B 2012 Locked nucleic acid-based in situ hybridisation reveals miR-7a as a hypothalamus-enriched microRNA with a distinct expression pattern. *J Neuroendocrinol* 24 1492-1504.
- Hill JW, Elias CF, Fukuda M, Williams KW, Berglund ED, Holland WL, Cho YR, Chuang JC, Xu Y, Choi M, et al. 2010 La acción directa de la insulina y la leptina sobre las neuronas pro-opiomelanocortina es necesaria para la homeostasis normal de la glucosa y la fertilidad. *Cell Metab* 11 286-297.
- Hill JW, Williams KW, Ye C, Luo J, Balthasar N, Coppari R, Cowley MA, Cantley LC, Lowell BB & Elmquist JK 2008 Los efectos agudos de la leptina requieren la señalización de PI3K en las neuronas hipotalámicas proopiomelanocortina en ratones. *J Clin Invest* 118 1796-1805.
- Hill JW, Xu Y, Preitner F, Fukuda M, Cho YR, Luo J, Balthasar N, Coppari R, Cantley LC, Kahn BB, et al. 2009 La señalización por fosfatidil inositol 3-cinasa en las neuronas hipotalámicas proopiomelanocortinas contribuye a la regulación de la homeostasis de la glucosa. *Endocrinology* 150 4874-4882.
- Horvath TL, Bechmann I, Naftolin F, Kalra SP & Leranth C 1997 Heterogeneidad en las neuronas que contienen neuropéptido Y del núcleo arqueado de la rata: Subpoblaciones GABAérgicas y no GABAérgicas. *Brain Res* 756 283-286.
- Horvath TL, Sarman B, Garcia-Caceres C, Enriori PJ, Sotonyi P, Shanabrough M, Borok E, Argente J, Chowen JA, Perez-Tilve D, et al. 2010 Synaptic input organization of the melanocortin system predicts diet-induced hypothalamic reactive gliosis and obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 14875-14880.
- Hsuchou H, He Y, Kastin AJ, Tu H, Markadakis EN, Rogers RC, Fossier PB & Pan W 2009a La obesidad induce receptores de leptina astrocíticos funcionales en el hipotálamo. *Brain* 132 889-902.

- Hsuchou H, Pan W, Barnes MJ & Kastin AJ 2009b Leptin receptor mRNA in rat brain astrocytes. *Peptides* 30 2275-2280.
- Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, et al. 1997 Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 88 131-141.
- Hwa JJ, Ghibaudi L, Gao J & Parker EM 2001 El sistema central de melanocortina modula la ingesta y el gasto energético de ratas Zucker obesas y delgadas. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281 R444-451.
- Iskandar K, Cao Y, Hayashi Y, Nakata M, Takano E, Yada T, Zhang C, Ogawa W, Oki M, Chua S, Jr., et al. 2010 La vía PDK-1/FoxO1 en las neuronas POMC regula la expresión de Pomc y la ingesta de alimentos. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298 E787-798.
- Jayaram B, Pan W, Wang Y, Hsuchou H, Mace A, Cornelissen-Guillaume GG, Mishra PK, Koza RA & Kastin AJ 2013 Astrocytic leptin-receptor knockout mice show partial rescue of leptin resistance in diet-induced obesity. *J Appl Physiol* 114 734-741.
- Kalra SP, Dube MG, Sahu A, Phelps CP & Kalra PS 1991 Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88 10931-10935.
- Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H & Wakabayashi I 2001 La infusión central crónica de ghrelina aumenta los niveles de ARNm del neuropéptido Y hipotalámico y de la proteína relacionada con Agouti, así como el peso corporal en ratas. *Diabetes* 50 2438-2443.
- Kievit P, Howard JK, Badman MK, Balthasar N, Coppari R, Mori H, Lee CE, Elmquist JK, Yoshimura A & Flier JS 2006 Aumento de la sensibilidad a la leptina y mejora de la homeostasis de la glucosa en ratones que carecen del supresor de la señalización de citoquinas-3 en células que expresan POMC. *Cell Metab* 4 123-132.
- Kim KW, Zhao L, Donato J, Jr., Kohno D, Xu Y, Elias CF, Lee C, Parker KL & Elmquist JK 2011 Steroidogenic factor 1 directs programs regulating diet-induced thermogenesis and leptin action in the ventral medial hypothalamic nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 10673-10678.

- Kim MS, Rossi M, Abusnana S, Sunter D, Morgan DG, Small CJ, Edwards CM, Heath MM, Stanley SA, Seal LJ, et al. 2000 Hypothalamic localization of the feeding effect of agouti-related peptide and alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Diabetes* 49 177-182.
- Kirchgessner AL & Sclafani A 1988 PVN-hindbrain pathway involved in the hypothalamic hyperphagia-obesity syndrome. *Physiol Behav* 42 517-528.
- Kishi T, Aschkenasi CJ, Lee CE, Mountjoy KG, Saper CB & Elmquist JK 2003 Expression of melanocortin 4 receptor mRNA in the central nervous system of the rat. *J Comp Neurol* 457 213-235.
- Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Thornton J & Smith GP 1981 C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. *Am J Clin Nutr* 34 154-160.
- Kitamura T, Feng Y, Kitamura YI, Chua SC, Jr, Xu AW, Barsh GS, Rossetti L & Accili D 2006 La proteína de cabeza de horquilla FoxO1 media los efectos dependientes de AgRP de la leptina sobre la ingesta de alimentos. *Nat Med* 12 534-540.
- Koda S, Date Y, Murakami N, Shimbara T, Hanada T, Toshinai K, Nijima A, Furuya M, Inomata N, Osuye K, et al. 2005 Papel del nervio vago en la reducción de la alimentación inducida por PYY3-36 periférico en ratas. *Endocrinology* 146 2369-2375.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H & Kangawa K 1999 Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402 656-660.
- Kong D, Tong Q, Ye C, Koda S, Fuller PM, Krashes MJ, Vong L, Ray RS, Olson DP & Lowell BB 2012 GABAergic RIP-Cre neurons in the arcuate nucleus selectively regulate energy expenditure. *Cell* 151 645-657.
- Kong W, Stanley S, Gardiner J, Abbott C, Murphy K, Seth A, Connoley I, Ghatei M, Stephens D & Bloom S 2003 Papel del transcrito arcuato regulado por cocaína y anfetamina en hiperfagia, termogénesis y adaptación al frío. *Faseb J* 17 1688-1690.
- Konner AC, Janoschek R, Plum L, Jordan SD, Rother E, Ma X, Xu C, Enriori P, Hampel B, Barsh GS, et al. 2007a Insulin Action in AgRP-Expressing Neurons Is Required for Suppression of Hepatic Glucose Production. *Cell Metab* 5 438-449.

- Konner AC, Janoschek R, Plum L, Jordan SD, Rother E, Ma X, Xu C, Enriori P, Hampel B, Barsh GS, et al. 2007b Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. *Cell Metab* 5 438-449.
- Kotz CM, Wang CF, Briggs JE, Levine AS & Billington CJ 2000 Effect of NPY in the hypothalamic paraventricular nucleus on uncoupling proteins 1, 2, and 3 in the . *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278 R494-498.
- Krashes MJ, Koda S, Ye C, Rogan SC, Adams AC, Cusher DS, Maratos-Flier E, Roth BL & Lowell BB 2011 La activación rápida y reversible de las neuronas AgRP impulsa el comportamiento alimentario en ratones. *J Clin Invest* 121 1424-1428.
- Kreymann B, Williams G, Ghatei MA & Bloom SR 1987 Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 2 1300-1304.
- Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, et al. 1998 Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 393 72-76.
- Krolczyk G, Zurowski D, Sobocki J, Slowiaczek MP, Laskiewicz J, Matyja A, Zaraska K, Zaraska W & Thor PJ 2001 Efectos de la neuromodulación vagal continua con microchip (MC) sobre la función gastrointestinal en ratas. *J Physiol Pharmacol* 52 705-715.
- Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G & Gruters A 1998 Obesidad grave de aparición temprana, insuficiencia suprarrenal y pigmentación pelirroja causadas por mutaciones de POMC en humanos. *Nat Genet* 19 155-157.
- Langlet F, Levin BE, Luquet S, Mazzone M, Messina A, Dunn-Meynell AA, Balland E, Lacombe A, Mazur D, Carmeliet P, et al. 2013 Tanycytic VEGF- A boosts blood-hypothalamus barrier plasticity and access of metabolic signals to the arcuate nucleus in response to fasting. *Cell Metab* 17 607- 617.
- Lee DA, Bedont JL, Pak T, Wang H, Song J, Miranda-Angulo A, Takiar V, Charubhumi V, Balordi F, Takebayashi H, et al. 2012 Tanycytes of the hypothalamic median eminence form a diet-responsive neurogenic niche. *Nat Neurosci* 15 700-702.

- Lee J, Martin E, Paulino G, de Lartigue G & Raybould HE 2011 Effect of ghrelin receptor antagonist on meal patterns in cholecystokinin type 1 receptor null mice. *Physiol Behav* 103 181-187.
- Lee M, Kim A, Chua SC, Jr, Obici S & Wardlaw SL 2007 La sobreexpresión transgénica de MSH atenúa los efectos metabólicos de una dieta rica en grasas. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293 E121-131.
- Lee YS, Challis BG, Thompson DA, Yeo GS, Keogh JM, Madonna ME, Wraight V, Sims M, Vatin V, Meyre D, et al. 2006 Una variante de la POMC implica a la hormona beta melanocito estimulante en el control del equilibrio energético humano. *Cell Metab* 3 135-140.
- Li J, Tang Y & Cai D 2012 IKKbeta/NF-kappaB interrumpe las células madre neurales hipotalámicas adultas para mediar un mecanismo neurodegenerativo de la obesidad dietética y la prediabetes. *Nat Cell Biol* 14 999-1012.
- Lin HV, Plum L, Ono H, Gutiérrez-Juárez R, Shanabrough M, Borok E, Horvath TL, Rossetti L & Accili D 2010 Regulación divergente del gasto energético y la producción hepática de glucosa por el receptor de insulina en la proteína relacionada con el agutí y las neuronas POMC. *Diabetes* 59 337-346.
- Lopez M, Varela L, Vazquez MJ, Rodriguez-Cuenca S, Gonzalez CR, Velagapudi VR, Morgan DA, Schoenmakers E, Agassandian K, Lage R, et al. 2010 Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med* 16 1001-1008.
- Ludwig DS, Tritos NA, Mastaitis JW, Kulkarni R, Kokkotou E, Elmquist J, Lowell B, Flier JS & Maratos-Flier E 2001 La sobreexpresión de la hormona concentradora de melanina en ratones transgénicos provoca obesidad y resistencia a la insulina. *J Clin Invest* 107 379-386.
- Luiten PG, ter Horst GJ, Karst H & Steffens AB 1985 The course of paraventricular hypothalamic efferents to autonomic structures in medulla and spinal cord. *Brain Res* 329 374-378.
- Luquet S, Perez FA, Hnasko TS & Palmiter RD 2005 NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science* 310 683-685.
- Luquet S, Phillips CT & Palmiter RD 2007 Las neuronas NPY/AgRP no son esenciales para las respuestas alimentarias a la glucoprivación. *Peptides* 28 214-225.

- Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE & Tessarollo L 1999 Ratonos deficientes en factor neurotrófico derivado del cerebro desarrollan agresividad e hiperfagia en conjunción con anomalías serotoninérgicas cerebrales. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 15239-15244.
- Marks JL, Porte D, Jr, Stahl WL & Baskin DG 1990 Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology* 127 3234-3236.
- Marsh DJ, Weingarh DT, Novi DE, Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Guan XM, Jiang MM, Feng Y, Camacho RE, et al. 2002 Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 3240-3245.
- Martinez de Morentin PB, Whittle AJ, Ferno J, Nogueiras R, Dieguez C, Vidal- Puig A & Lopez M 2012 Nicotine induces negative energy balance through hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 61 807-817.
- McGowan MK, Andrews KM, Fenner D & Grossman SP 1993 Infusión intrahipotalámica crónica de insulina en la rata: especificidad conductual. *Physiol Behav* 54 1031-1034.
- McMahon LR & Wellman PJ 1998 La infusión PVN de amida GLP-1-(7-36) suprime la alimentación pero no induce aversión ni altera la locomoción en ratas. *Am J Physiol* 274 R23-29.
- Mercer AJ, Hentges ST, Meshul CK & Low MJ 2013 Desentrañando los circuitos neuronales centrales de la proopiomelanocortina. *Front Neurosci* 7 19.
- Merchenthaler I, Lane M & Shughrue P 1999 Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 403 261-280.
- Mesaros A, Koralov SB, Rother E, Wunderlich FT, Ernst MB, Barsh GS, Rajewsky K & Bruning JC 2008 La activación de la señalización Stat3 en las neuronas AgRP promueve la actividad locomotora. *Cell Metab* 7 236-248.
- Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, Tsukumo DM, Anhe G, Amaral ME, Takahashi HK, et al. 2009 Los ácidos grasos saturados producen una respuesta inflamatoria predominantemente a través de la activación

de la señalización de TLR4 en el hipotálamo: implicaciones para la patogénesis de la obesidad. *J Neurosci* 29 359-370.

Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Fofelle F, Ferre P, Birnbaum MJ, et al. 2004 La AMP-quinasa regula la ingesta de alimentos respondiendo a señales hormonales y de nutrientes en el hipotálamo. *Nature* 428 569-574.

Mizuno TM, Kelley KA, Pasinetti GM, Roberts JL & Mobbs CV 2003 La expresión neuronal transgénica de proopiomelanocortina atenúa la respuesta hiperfágica al ayuno e invierte las alteraciones metabólicas en ratones obesos deficientes en leptina. *Diabetes* 52 2675-2683.

Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA & Mobbs CV 1998 Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and [corrected] in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes* 47 294-297.

Mizuno TM & Mobbs CV 1999 Hypothalamic agouti-related protein messenger ribonucleic acid is inhibited by leptin and stimulated by fasting. *Endocrinology* 140 814-817.

Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, et al. 1997 Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387 903-908.

Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T & Schwartz GJ 1997 Vagal aferente y eferente contribuciones a la inhibición de la ingesta de alimentos por la colecistoquinina. *Am J Physiol* 272 R1245-1251.

Munzberg H, Huo L, Nilni EA, Hollenberg AN & Bjorbaek C 2003 Papel del transductor de señales y activador de la transcripción 3 en la regulación de la expresión génica de la proopiomelanocortina hipotalámica por la leptina. *Endocrinology* 144 2121- 2131.

Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K & Matsukura S 2001 A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409 194-198.

- Naleid AM, Grace MK, Cummings DE & Levine AS 2005 La grelina induce la alimentación en la vía de recompensa mesolímbica entre el área tegmental ventral y el núcleo accumbens. *Peptides* 26 2274-2279.
- Nguyen AD, Mitchell NF, Lin S, Macia L, Yulyaningsih E, Baldock PA, Enriquez RF, Zhang L, Shi YC, Zolotukhin S, et al. 2012 Los receptores Y1 y Y5 son ambos necesarios para la regulación de la ingesta de alimentos y la homeostasis energética en ratones. *PLoS One* 7 e40191.
- Nijenhuis WA, Oosterom J & Adan RA 2001 AgRP(83-132) actúa como agonista inverso del receptor de melanocortina-4 humano. *Mol Endocrinol* 15 164- 171.
- Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I & Barsh GS 1997 Antagonismo de los receptores centrales de melanocortina in vitro e in vivo por la proteína relacionada con el agutí. *Science* 278 135-138.
- Olofsson LE, Unger EK, Cheung CC & Xu AW 2013 Modulación de la función AgRP-neuronal por SOCS3 como un evento iniciador en la resistencia hipotalámica a la leptina inducida por la dieta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110 E697-706.
- Palkovits M & Eskay RL 1987 Distribution and possible origin of beta-endorphin and ACTH in discrete brainstem nuclei of rats. *Neuropeptides* 9 123-137.
- Palmiter RD, Erickson JC, Hollopeter G, Baraban SC & Schwartz MW 1998 La vida sin el neuropéptido Y. *Recent Prog Horm Res* 53 163-199.
- Parise EM, Lilly N, Kay K, Dossat AM, Seth R, Overton JM & Williams DL 2011 Evidencia del papel de los receptores de orexina-1 del cerebro posterior en el control del tamaño de las comidas. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301 R1692-1699.
- Parker KL, Rice DA, Lala DS, Ikeda Y, Luo X, Wong M, Bakke M, Zhao L, Frigeri C, Hanley NA, et al. 2002 Steroidogenic factor 1: an essential mediator of endocrine development. *Recent Prog Horm Res* 57 19-36.
- Paternain L, Battle MA, De la Garza AL, Milagro FI, Martinez JA & Campion J 2012 Transcriptomic and epigenetic changes in the hypothalamus are involved in an increased susceptibility to a high-fat-sucrose diet in prenatally stressed female rats. *Neuroendocrinología* 96 249-260.
- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG & Kilduff TS 1998 Neuronas que contienen hipocretina (orexina) se proyectan a múltiples sistemas neuronales. *J Neurosci* 18 9996-10015.

- Pinto S, Roseberry AG, Liu H, Diano S, Shanabrough M, Cai X, Friedman JM & Horvath TL 2004 Rápido recableado de los circuitos de alimentación del núcleo arqueado por la leptina. *Science* 304 110-115.
- Plagemann A, Harder T, Brunn M, Harder A, Roepke K, Wittrock-Staar M, Ziska T, Schellong K, Rodekamp E, Melchior K, et al. 2009 Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol* 587 4963-4976.
- Plagemann A, Roepke K, Harder T, Brunn M, Harder A, Wittrock-Staar M, Ziska T, Schellong K, Rodekamp E, Melchior K, et al. 2010 Epigenetic malprogramming of the insulin receptor promoter due to developmental overfeeding. *J Perinat Med* 38 393-400.
- Plum L, Lin HV, Dutia R, Tanaka J, Aizawa KS, Matsumoto M, Kim AJ, Cawley NX, Paik JH, Loh YP, et al. 2009 The obesity susceptibility gene Cpe links FoxO1 signaling in hypothalamic pro-opiomelanocortin neurons with regulation of food intake. *Nat Med* 15 1195-1201.
- Poggioli R, Vergoni AV & Bertolini A 1986 ACTH-(1-24) and alpha-MSH antagonize feeding behavior stimulated by kappa opiate agonists. *Peptides* 7 843-848.
- Qian S, Chen H, Weingarth D, Trumbauer ME, Novi DE, Guan X, Yu H, Shen Z, Feng Y, Frazier E, et al. 2002 Ni la proteína relacionada con el agutí ni el neuropéptido Y son críticamente necesarios para la regulación de la homeostasis energética en ratones. *Mol Cell Biol* 22 5027-5035.
- Qiu J, Fang Y, Ronnekleiv OK & Kelly MJ 2010 La leptina excita las neuronas proopiomelanocortinas a través de la activación de los canales TRPC. *J Neurosci* 30 1560-1565.
- Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek R, Kanarek R & Maratos-Flier E 1996 Papel de la hormona concentradora de melanina en la regulación central del comportamiento alimentario. *Nature* 380 243-247.
- Reed AS, Unger EK, Olofsson LE, Piper ML, Myers MG, Jr. & Xu AW 2010 Papel funcional de la regulación al alza del supresor de la señalización de citoquinas 3 en

- resistencia hipotalámica a la leptina y homeostasis energética a largo plazo. *Diabetes* 59 894-906.
- Ren H, Orozco IJ, Su Y, Suyama S, Gutierrez-Juarez R, Horvath TL, Wardlaw SL, Plum L, Arancio O & Accili D 2012 FoxO1 target Gpr17 activates AgRP neurons to regulate food intake. *Cell* 149 1314-1326.
- Richard D & Baraboi D 2004 Circuitos implicados en el control de la homeostasis energética y la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. *Treat Endocrinol* 3 269-277.
- Robertson SA, Leininger GM & Myers MG, Jr. 2008 Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav* 94 637-642.
- Roseberry AG, Liu H, Jackson AC, Cai X & Friedman JM 2004 La inhibición mediada por el neuropéptido Y de las neuronas proopiomelanocortinas en el núcleo arqueado muestra una mayor desensibilización en ratones ob/ob. *Neuron* 41 711- 722.
- Rossi J, Balthasar N, Olson D, Scott M, Berglund E, Lee CE, Choi MJ, Lauzon D, Lowell BB & Elmquist JK 2011 Los receptores de melanocortina-4 expresados por neuronas colinérgicas regulan el equilibrio energético y la homeostasis de la glucosa. *Cell Metab* 13 195-204.
- Rother E, Belgardt BF, Tsaousidou E, Hampel B, Waisman A, Myers MG, Jr. & Bruning JC 2012 La ablación selectiva aguda de las neuronas que expresan el promotor de insulina de rata (RIPHER) define su naturaleza orexigénica. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109 18132-18137.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, et al. 1998 Orexinas y receptores de orexina: una familia de neuropéptidos hipotalámicos y receptores acoplados a proteínas G que regulan el comportamiento alimentario. *Cell* 92 573-585.
- Savontaus E, Breen TL, Kim A, Yang LM, Chua SC, Jr. & Wardlaw SL 2004 Metabolic effects of transgenic melanocyte-stimulating hormone overexpression in lean and obese mice. *Endocrinology* 145 3881-3891.
- Sawchenko PE & Swanson LW 1982 Identificación inmunohistoquímica de neuronas en el núcleo paraventricular del hipotálamo que se proyectan a la médula o a la médula espinal en la rata. *J Comp Neurol* 205 260- 272.

- Schneeberger M, Altirriba J, Garcia A, Esteban Y, Castaño C, Garcia- Lavandeira M, Alvarez CV, Gomis R & Claret M 2013 La delección de la enzima procesadora de miRNA Dicer en células que expresan POMC conduce a disfunción pituitaria, neurodegeneración y desarrollo de obesidad *Mol Metab* 2 74-85.
- Schwartz GJ, Salorio CF, Skoglund C & Moran TH 1999 Gut vagal aferent lesions increase meal size but do not block gastric preload-induced feeding suppression. *Am J Physiol* 276 R1623-1629.
- Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, Kuijper JL, Foster D, Lasser G, Prunkard DE, Porte D, Jr., Woods SC, Seeley RJ, et al. 1996 Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 45 531-535.
- Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P & Baskin DG 1997 La leptina aumenta la expresión del ARNm de la pro-opiomelanocortina hipotalámica en el núcleo arcuato rostral. *Diabetes* 46 2119-2123.
- Schwartz MW, Sipols AJ, Marks JL, Sanacora G, White JD, Scheurink A, Kahn SE, Baskin DG, Woods SC, Figlewicz DP, et al. 1992 Inhibición de la expresión génica del neuropéptido Y hipotalámico por la insulina. *Endocrinology* 130 3608-3616.
- Scott V, Kimura N, Stark JA & Luckman SM 2005 Péptido intravenoso YY3-36 y antagonismo del receptor Y2 en la rata: efectos sobre el comportamiento alimentario. *J Neuroendocrinol* 17 452-457.
- Segal JP, Stallings NR, Lee CE, Zhao L, Socci N, Viale A, Harris TM, Soares MB, Childs G, Elmquist JK, et al. 2005 Use of laser-capture microdissection for the identification of marker genes for the ventromedial hypothalamic nucleus. *J Neurosci* 25 4181-4188.
- Shi YC, Lau J, Lin Z, Zhang H, Zhai L, Sperk G, Heilbronn R, Mietzsch M, Weger S, Huang XF, et al. 2013 Arcuate NPY controla la salida simpática y la función BAT a través de un relé de neuronas tirosina hidroxilasa en el PVN. *Cell Metab* 17 236-248.
- Sipols AJ, Baskin DG & Schwartz MW 1995 Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes* 44 147-151.

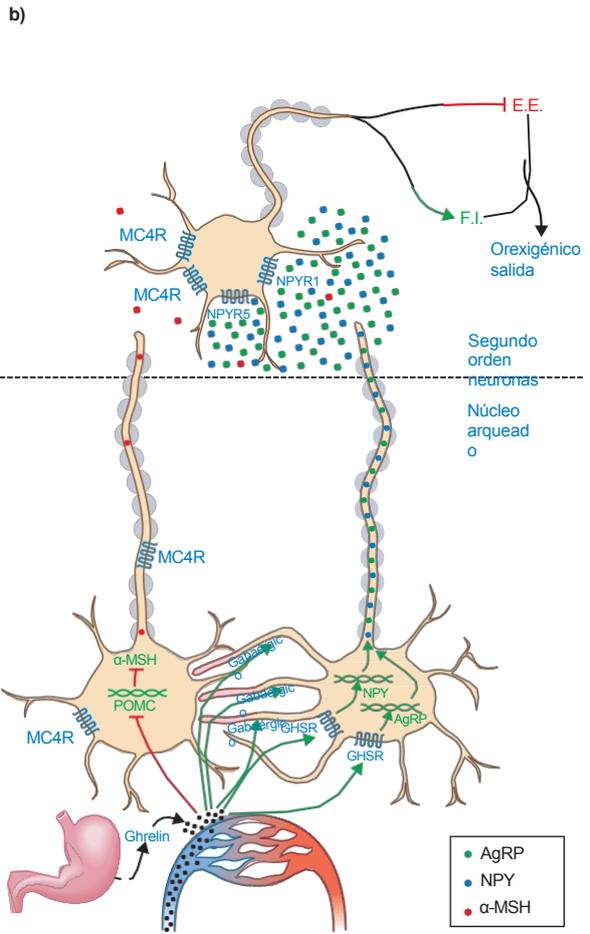
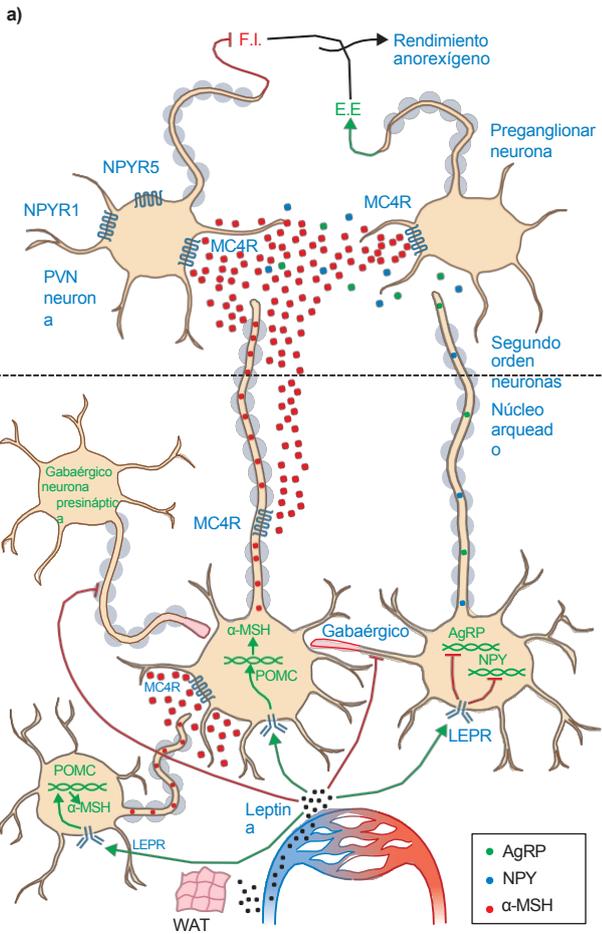
- Skibicka KP & Grill HJ 2009a La estimulación de la leptina en el rombencéfalo induce anorexia e hipertermia mediadas por receptores de melanocortina en el rombencéfalo. *Endocrinology* 150 1705-1711.
- Skibicka KP & Grill HJ 2009b Los receptores de melanocortina hipotalámicos y del cerebro posterior contribuyen a la acción alimentaria, termogénica y cardiovascular de las melanocortinas. *Endocrinology* 150 5351-5361.
- Small CJ, Liu YL, Stanley SA, Connoley IP, Kennedy A, Stock MJ & Bloom SR 2003 La administración crónica en el SNC de proteína relacionada con Agouti (Agrp) reduce el gasto energético. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27 530-533.
- Smart JL, Tolle V & Low MJ 2006 Los glucocorticoides exacerbaban la obesidad y la resistencia a la insulina en ratones con deficiencia neuronal específica de proopiomelanocortina. *J Clin Invest* 116 495-505.
- Smith MA, Hisadome K, Al-Qassab H, Heffron H, Withers DJ & Ashford ML 2007 Melanocortins and agouti-related protein modulate the excitability of two arcuate nucleus neuron populations by alteration of resting potassium conductances. *J Physiol* 578 425-438.
- Sofroniew MV & Vinters HV 2010 Astrocitos: biología y patología. *Acta Neuropathol* 119 7-35.
- Sohn JW, Elmquist JK & Williams KW 2013 Circuitos neuronales que regulan el comportamiento alimentario y el metabolismo. *Trends Neurosci*.
- Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S & Leibowitz SF 1986 Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 7 1189-1192.
- Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Hsiung HM, Kriauciunas A, et al. 1995 The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 377 530-532.
- Sternson SM 2013 Circuitos hipotalámicos de supervivencia: planos de comportamientos intencionados. *Neuron* 77 810-824.
- Stevens A, Begum G, Cook A, Connor K, Rumball C, Oliver M, Challis J, Bloomfield F & White A 2010 Cambios epigenéticos en los genes hipotalámicos proopiomelanocortina y receptor de glucocorticoides en el feto ovino tras desnutrición periconcepcional. *Endocrinología* 151 3652-3664.

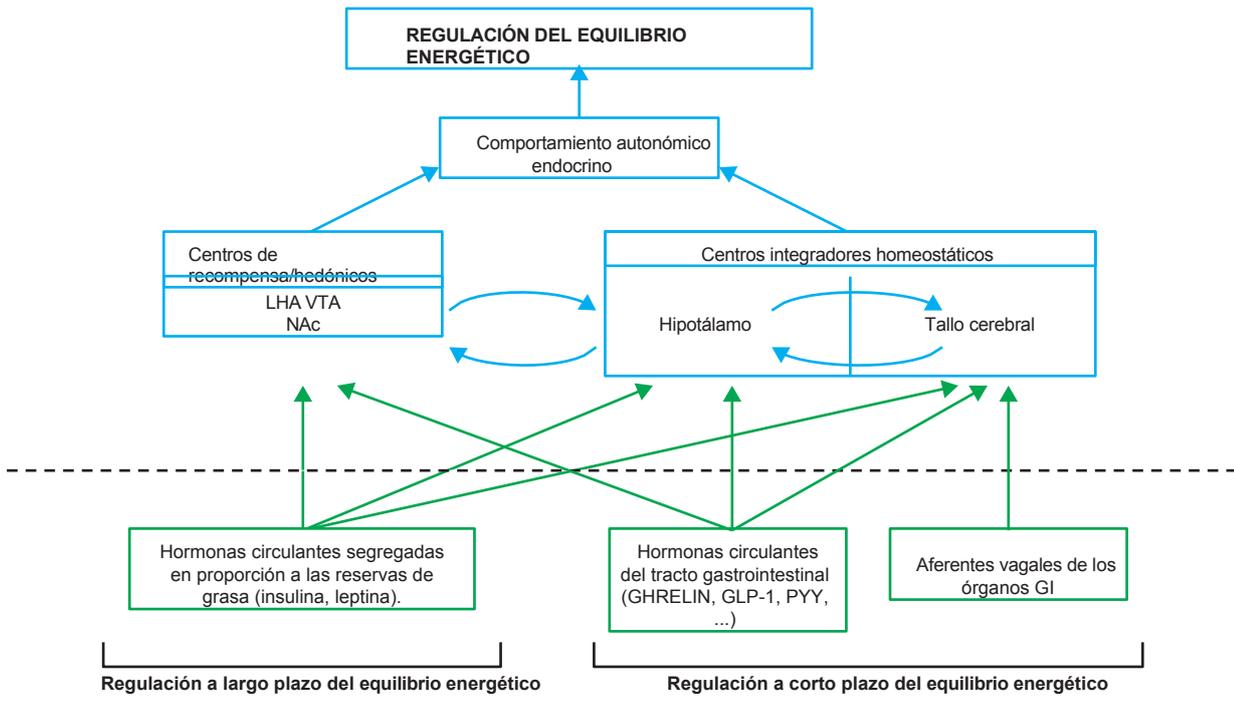
- Sun Y, Wang P, Zheng H & Smith RG 2004 Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 4679-4684.
- Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M & Sheikh SP 1996 La administración central de GLP-1-(7-36) amida inhibe la ingesta de comida y agua en ratas. *Am J Physiol* 271 R848-856.
- Tapia-Gonzalez S, Garcia-Segura LM, Tena-Sempere M, Frago LM, Castellano JM, Fuente-Martin E, Garcia-Caceres C, Argente J & Chowen JA 2011 Activation of microglia in specific hypothalamic nuclei and the cerebellum of adult rats exposed to neonatal overnutrition. *J Neuroendocrinol* 23 365-370.
- Tatemoto K & Mutt V 1980 Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. *Nature* 285 417-418.
- Thaler JP, Choi SJ, Schwartz MW & Wisse BE 2010 Inflamación hipotalámica y homeostasis energética: resolviendo la paradoja. *Front Neuroendocrinol* 31 79-84.
- Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, Zhao X, Sarruf DA, Izgur V, Maravilla KR, et al. 2012 La obesidad se asocia con lesión hipotalámica en roedores y humanos. *J Clin Invest* 122 153-162.
- Thornton JE, Cheung CC, Clifton DK & Steiner RA 1997 Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice. *Endocrinology* 138 5063-5066.
- Tolle V & Low MJ 2008 Evidencia in vivo de agonismo inverso del péptido relacionado con Agouti en el sistema nervioso central de ratones deficientes en proopiomelanocortina. *Diabetes* 57 86-94.
- Tong Q, Ye CP, Jones JE, Elmquist JK & Lowell BB 2008 La liberación sináptica de GABA por las neuronas AgRP es necesaria para la regulación normal del equilibrio energético. *Nat Neurosci* 11 998-1000.
- Travagli RA, Hermann GE, Browning KN & Rogers RC 2006 Circuitos del tronco encefálico que regulan la función gástrica. *Annu Rev Physiol* 68 279-305.
- Tschop M, Smiley DL & Heiman ML 2000 La grelina induce adiposidad en roedores. *Nature* 407 908-913.

- Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, et al. 1996 A role for glucagon-like peptide- 1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379 69-72.
- van de Wall E, Leshan R, Xu AW, Balthasar N, Coppari R, Liu SM, Jo YH, MacKenzie RG, Allison DB, Dun NJ, et al. 2008 Funciones colectivas e individuales de las neuronas moduladas por receptores de leptina que controlan el metabolismo y la ingestión. *Endocrinología* 149 1773-1785.
- van den Pol AN, Yao Y, Fu LY, Foo K, Huang H, Coppari R, Lowell BB & Broberger C 2009 La neuromedina B y el péptido liberador de gastrina excitan las neuronas del neuropéptido Y del núcleo arqueado en un nuevo ratón transgénico que expresa una fuerte proteína fluorescente verde Renilla en las neuronas NPY. *J Neurosci* 29 4622-4639.
- van den Top M, Lee K, Whyment AD, Blanks AM & Spanswick D 2004 Orexigen-sensitive NPY/AgRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Nat Neurosci* 7 493-494.
- Vong L, Ye C, Yang Z, Choi B, Chua S, Jr. & Lowell BB 2011 La acción de la leptina sobre las neuronas GABAérgicas previene la obesidad y reduce el tono inhibitorio de las neuronas POMC. *Neuron* 71 142-154.
- Whittle AJ, Carobbio S, Martins L, Slawik M, Hondares E, Vazquez MJ, Morgan D, Csikasz RI, Gallego R, Rodriguez-Cuenca S, et al. 2012 BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cell* 149 871-885.
- Willesen MG, Kristensen P & Romer J 1999 Co-localización del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento y del ARNm del NPY en el núcleo arqueado de la rata. *Neuroendocrinology* 70 306-316.
- Williams DL, Kaplan JM & Grill HJ 2000 The role of the dorsal vagal complex and the vagus nerve in feeding effects of melanocortin-3/4 receptor stimulation. *Endocrinology* 141 1332-1337.
- Wirth MM, Olszewski PK, Yu C, Levine AS & Giraudo SQ 2001 Paraventricular hypothalamic alpha-melanocyte-stimulating hormone and MTHII reduce feeding without causing aversive effects. *Peptides* 22 129-134.

- Woods SC, Lotter EC, McKay LD & Porte D, Jr. 1979 La infusión intracerebroventricular crónica de insulina reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal de los babuinos. *Nature* 282 503-505.
- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA & Bloom SR 2001 La grelina aumenta el apetito y la ingesta de alimentos en humanos. *J Clin Endocrinol Metab* 86 5992.
- Wu Q, Boyle MP & Palmiter RD 2009 La pérdida de la señalización GABAérgica por las neuronas AgRP al núcleo parabraquial conduce a la inanición. *Cell* 137 1225- 1234.
- Wu Q, Clark MS & Palmiter RD 2012 Descifrando un circuito neuronal que media en el apetito. *Nature* 483 594-597.
- Wu Q & Palmiter RD 2011 La señalización GABAérgica por las neuronas AgRP previene la anorexia a través de un mecanismo independiente de la melanocortina. *Eur J Pharmacol* 660 21-27.
- Xu AW, Kaelin CB, Morton GJ, Ogimoto K, Stanhope K, Graham J, Baskin DG, Havel P, Schwartz MW & Barsh GS 2005a Efectos de la neurodegeneración hipotalámica en el equilibrio energético. *PLoS Biol* 3 e415.
- Xu AW, Kaelin CB, Takeda K, Akira S, Schwartz MW & Barsh GS 2005b PI3K integra la acción de la insulina y la leptina en las neuronas hipotalámicas. *J Clin Invest* 115 951-958.
- Xu AW, Ste-Marie L, Kaelin CB & Barsh GS 2007 La inactivación del transductor de señales y activador de la transcripción 3 en las neuronas de proopiomelanocortina (Pomc) provoca una disminución de la expresión de pomc, obesidad leve y defectos en la realimentación compensatoria. *Endocrinology* 148 72-80.
- Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, Tecott LH & Reichardt LF 2003 Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 6 736-742.
- Yang Y, Atasoy D, Su HH & Sternson SM 2011 Hunger states switch a flip-flop memory circuit via a synaptic AMPK-dependent positive feedback loop. *Celda* 146 992-1003.
- Yaswen L, Diehl N, Brennan MB & Hochgeschwender U 1999 La obesidad en el modelo de ratón de deficiencia de pro-opiomelanocortina responde a la melanocortina periférica. *Nat Med* 5 1066-1070.

- Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, O'Rahilly S & Farooqi IS 2004 Una mutación de novo que afecta al TrkB humano asociada a obesidad grave y retraso del desarrollo. *Nat Neurosci* 7 1187-1189.
- Yi CX, Al-Massadi O, Donelan E, Lehti M, Weber J, Ress C, Trivedi C, Muller TD, Woods SC & Hofmann SM 2012 El ejercicio protege contra la inflamación hipotalámica inducida por una dieta rica en grasas. *Physiol Behav* 106 485-490.
- Zeltser LM, Seeley RJ & Tschop MH 2012 Plasticidad sináptica en circuitos neuronales que regulan el balance energético. *Nat Neurosci* 15 1336-1342.
- Zhan C, Zhou J, Feng Q, Zhang JE, Lin S, Bao J, Wu P & Luo M 2013 Supresión aguda y a largo plazo del comportamiento alimentario por neuronas POMC en el tronco cerebral y el hipotálamo, respectivamente. *J Neurosci* 33 3624-3632.
- Zhang R, Dhillon H, Yin H, Yoshimura A, Lowell BB, Maratos-Flier E & Flier JS 2008 La inactivación selectiva de Socs3 en las neuronas SF1 mejora la homeostasis de la glucosa sin afectar al peso corporal. *Endocrinology* 149 5654- 5661.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L & Friedman JM 1994 Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372 425-432.
- Zhao K, Ao Y, Harper RM, Go VL & Yang H 2013 Food-intake dysregulation in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats: Hipótesis del papel de la hormona liberadora de tirotrópina disfuncional del tronco cerebral y la salida vagal deteriorada. *Neuroscience* 247 43-54.
- Zheng H, Patterson LM, Rhodes CJ, Louis GW, Skibicka KP, Grill HJ, Myers MG, Jr. & Berthoud HR 2010 Un papel potencial para las proyecciones hipotalamomedulares POMC en la supresión inducida por leptina de la ingesta de alimentos. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298 R720-728.





Genética Manipulación	Neuronal Tipo de célula	BW	Adiposidad	Alimentación Entrada	Energía Gastos	Dieta	Otras características	Referencias
Supresión de LepR	POMC	+	+	=	=	Chow	Expresión alterada de neuropéptidos	{Balthasar, 2004 #976}
Supresión de LepR	AgRP	+	+	=	=	Chow	Actividad locomotora reducida	{van de Wall, 2008 #1399}
Supresión de LepR	POMC y AgRP	+	+	transien +	-	Chow	Aumento de la tasa de intercambio respiratorio	{van de Wall, 2008 #1399}
Supresión de IR	POMC	=	=	=	N/D	Chow y HFD	-	{Konner, 2007 #1128}
Supresión de IR	AgRP	=	=	=	N/D	Chow y HFD	Aumento de la producción hepática de glucosa	{Konner, 2007 #1128}
Reexpresión IR en Ratones L1	POMC	-	=	+	+	Chow	Resistencia a la insulina	{Lin, 2010 #1129}
Reexpresión IR en Ratones L1	AgRP	-	=	=	+	Chow	Rescate de la producción hepática de glucosa	{Lin, 2010 #1129}
LepR e IR supresión	POMC	+	=	=	-	Chow	Resistencia a la insulina y reducción de la fertilidad femenina	{Hill, 2010 #280}
Supresión del IRS-2	POMC	=	=	=	=	Chow	Niveles normales de insulina y leptina	{Choudhury, 2005 #859}
Supresión de PTP1-B	POMC	-	-	=	+	HFD	Mejora de la sensibilidad a la leptina	{Banno, 2010 #1401}
Supresión de STAT-3	POMC	+	+	+	N/D	Chow	Fenotipo normal en ratones macho	{Xu, 2007 #261}
Supresión de STAT-3	AgRP	+	+	+	N/D	Chow	Hiporrespuesta a la leptina	{Gong, 2008 #1402}
STAT-3 activo constitutivo formulario	POMC	+	+	+	N/D	Chow	Ningún efecto adicional sobre la HFD	{Ernst, 2009 #1403}
STAT-3	AgRP	-	-	=	+	Chow y HFD	Aumento de la actividad locomotora	{Mesaros,

<b>activo constitutivo formulario</b>								2008 #1404}
<b>Supresión de PDK-1</b>	POMC	+	+	+	=	Chow	Disminución de la expresión del gen POMC	{Iskandar, 2010 #1405}
<b>Supresión de PDK-1</b>	AgRP	-	-	-	=	Chow	Rescatado por Foxo1 dominante negativo	{Cao, 2011 #1406}
<b>Supresión de PDK-1</b>	POMC	transie n+	transitorio +	transien +	N/D	Chow y HFD	Rescatado por Foxo1 dominante negativo	{Belgardt, 2008 #196}
<b>Supresión de FOXO-1</b>	POMC	-	-	-	=	Chow	Aumento de la expresión de Cpe y de los niveles de a-MSH	{Plum, 2009 #276}
<b>FOXO-1 activo constitutivo formulario</b>	POMC	+(mujer s)	+(mujeres)	+(mujer s)	=	Chow	Disminución de la expresión del gen POMC	{Iskandar, 2010 #1405}
<b>Supresión de FOXO-1</b>	AgRP	=	-	-	=	Chow	Resistente a la HFD	{Ren, 2012 #1408}
<b>Supresión de SOCS-3</b>	POMC	-	N/D	=	+	HFD	Sin fenotipo de peso corporal con la dieta chow	{Kievit, 2006 #40}
<b>SOCS-3 sobreexpresión</b>	POMC	+	+	=	-	Chow	Resistencia a la leptina	{Reed, 2010 #1416}
<b>SOCS-3 sobreexpresión</b>	AgRP	=	=	+	+	Chow	Alteración del metabolismo de la glucosa	{Olofsson, 2013 #1407}
<b>Supresión de PTEN</b>	POMC	+	+	+	=	Chow	Dimorfismo de género en HFD	{Plum, 2009 #276}
<b>supresión de p85</b>	POMC	=	N/D	N/D	N/D	Chow	Dimorfismo de género en HFD	{Hill, 2009 #281}
<b>p110 <math>\alpha</math> deleción</b>	POMC	+	+	=	-(mujeres)	Chow	Sensible a HFD	{Hill, 2009 #281}
<b>p110 <math>\alpha</math> deleción</b>	POMC	=	=	=	=	Chow	Sensible a la HFD	{Al-Qassab, 2009 #842}
<b>p110 <math>\alpha</math> deleción</b>	AgRP	=	=	=	=	Chow y HFD	Despolarización atenuada inducida por insulina	{Al-Qassab,

								2009 #842}
<b>Supresión de p110B</b>	POMC	=	+	+	=	Chow	Sensible a la HFD	{Al-Qassab, 2009 #842}
<b>Supresión de p110B</b>	AgRP	-	-	-	=	Chow y HFD	Despolarización atenuada inducida por insulina	{Al-Qassab, 2009 #842}
<b>Supresión de AMPK<math>\alpha</math>2</b>	POMC	+	+	+ después de rápido	-	Chow y HFD	neuronas insensibles a los cambios de glucosa	{Claret, 2007 #1050}
<b>Supresión de AMPK<math>\alpha</math>2</b>	AgRP	-	=	=	=	Chow	neuronas insensibles a los cambios de glucosa	{Claret, 2007 #1050}