

Palabras clave

Presión arterial, hormona liberadora de tirotrófina, leptina, hipertensión, obesidad.

Abreviaturas utilizadas

AS: antisense
icv: intracerebroventricular
NPV: núcleo paraventricular
NTS: núcleo del tracto solitario
PA: presión arterial
POA: área preóptica
POMC: proopiomelanocortina
RNAi: RNA de interferencia
SNC: sistema nervioso central
SNS: sistema nervioso simpático
SOCS-3: supresor de señalización de citocinas
TRH: hormona liberadora de tirotrófina
TRHd: hormona liberadora de tirotrófina diencefálica
α-MSH: hormona alfa melanocito estimulante

Síntesis Inicial

La hormona liberadora de tirotrófina diencefálica regula, entre sus múltiples funciones como neurotransmisor y neuromodulador, la presión arterial, y se ha demostrado que la hiperactivación del sistema se acompaña de un aumento de la descarga simpática e hipertensión. La hipertensión asociada a la obesidad se acompaña de aumento del flujo simpático, debido en parte a la acción de la leptina, hormona liberada por los adipocitos.

La leptina actúa a nivel central en forma directa e indirecta y regula, entre otros, la expresión del gen de hormona liberadora de tirotrófina.

Se ha demostrado que la interacción entre la hormona liberadora de tirotrófina y la leptina podría participar en los mecanismos donde un desbalance energético lleva a alteraciones cardiovasculares y, de esta manera, comprender la relación entre obesidad e hipertensión.

La TRH es un tripéptido ampliamente expresado en el SNC. El papel más estudiado y reconocido de la TRH es la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo. Además de su clásica función, la TRH actúa como un neurotransmisor y participa en múltiples procesos fisiológicos. En este sentido, se ha demostrado su presencia en zonas extrahipotalámicas e incluso se ha observado una heterogeneidad anatómo/funcional de las neuronas TRH que componen el NPV hipotalámico. Dentro de la división parvocelular de este núcleo, las neuronas que sintetizan TRH se encuentran en la subdivisión

periventricular, anterior y media. Solo las neuronas de la subdivisión periventricular y media se proyectan a la eminencia media, y son estas las neuronas involucradas en la regulación de la glándula pituitaria anterior. Las neuronas ubicadas en la subdivisión anterior, a diferencia de las otras regiones, no sintetizan el péptido CART (transcripto regulado por cocaína y anfetamina) y la expresión del gen proTRH no es regulada por el feedback negativo que ejercen las hormonas tiroideas circulantes. Se demostró además que estas neuronas se proyectan hacia una gran diversidad

de sitios, que se corresponden con una participación en la regulación de la homeostasis energética de forma coordinada con efectos sobre el comportamiento, actividad locomotora y termogénesis, considerando que estos grupos neuronales que sintetizan TRH son funcionalmente distintos.¹

Las neuronas TRH están presentes en otras zonas hipotalámicas, como en el núcleo dorsomedial, hipotálamo lateral, área preóptica, núcleos periventriculares y en regiones extrahipotalámicas, como diencefalo, mesencefalo y médula espinal, que no inervan la eminencia media y no están sujetas a la misma regulación que las neuronas tirotróficas del NPV, con lo cual se les podría adjudicar las funciones de la TRH independiente del eje tiroideo. Por otro lado, se ha reportado su presencia en otros tejidos, como páncreas y corazón.

La presencia de TRH en núcleos cerebrales involucrados en la regulación cardiovascular, como POA, sugiere que el tripéptido podría estar involucrado en la función cardiovascular. El POA es crucial en la regulación de la PA, la natriemia, el volumen sanguíneo, la ingesta de agua y la síntesis de hormona antidiurética; su destrucción previene el desarrollo de diferentes formas de hipertensión, como la producida por DOCA-sal, denervación sinoaórtica o lesión del NTS. Se ha reportado además que microinyecciones de TRH administrada icv o en el POA produce un efecto presor dosis dependiente.

Uno de los primeros hallazgos que sugerían un efecto cardiovascular de la TRH fue la potenciación que provocó el tripéptido del efecto presor de la acetilcolina a través del aumento del número de receptores muscarínicos en el área septal del cerebro de la rata.² Con posterioridad, se demostró que la rata genéticamente hipertensa (SHR) muestra un aumento de más de dos veces del contenido de TRH en el POA versus sus controles normotensos Wistar-Kyoto (WKY).

En este modelo se observó que el aumento del contenido de TRH se debe al aumento en la síntesis y liberación del tripéptido, con lo cual existe una hiperactividad presináptica y un aumento de la sensibilidad postsináptica debido al aumento en el número de receptores específicos de TRH en el POA de las SHR. Cabe aclarar que este modelo presenta elevados niveles de TSH en plasma respecto al control WKY sin presentar cambios en los niveles de hormonas T3 y T4, que son las efectoras finales. El efecto hipotensor que produce tanto la inyección periférica como central de anticuerpos contra TRH apoya la hipótesis del rol de la TRH en la regulación cardiovascular en este modelo de hipertensión.

Continuando en esta línea, se demostró que la inhibición de la expresión de TRH en estas ratas SHR normaliza la PA.³ Para lograrlo, se utilizó la estrategia de inyección icv de oligonucleótidos AS dirigidos contra el codón de iniciación de la traducción del precursor de TRH, que disminuyó el contenido de TRHd y normalizó la presión durante 48 horas, sin presentar cambios en los niveles de hormonas tiroideas.

Aún no es claro a través de qué mecanismos neurales y humorales la TRH ejerce sus efectos cardiovasculares. El aumento concomitante de catecolaminas plasmáticas sugiere un importante componente simpático como mediador de

los efectos cardiovasculares descritos, probablemente debido a la estimulación del sistema simpatoadrenomedular por parte del tripéptido. En ese sentido, se observó que la respuesta cardiovascular a la inyección de TRH va siempre acompañada de un aumento en la actividad simpática y que puede abolirse por demedulación adrenal o utilización de antagonistas adrenérgicos y bloqueantes ganglionares. Podríamos inferir que este efecto es atribuido de manera exclusiva a la hiperactividad simpática generada. Sólidas evidencias indican que el efecto de TRH sobre la activación simpática está mediado por diversos sistemas clásicos de neurotransmisión, como el colinérgico muscarínico, catecolaminérgico y sistema serotoninérgico a través de circuitos que involucran al cerebro, tallo encefálico y médula espinal.

Para estudiar si un aumento de la TRH central es capaz por sí solo de conducir al desarrollo de hipertensión se utilizó un modelo de hiperactivación del sistema de TRH in vivo en ratas normales mediante transfección con un plásmido de expresión eucariota que contiene el gen de prepro-TRH (pcmv-TRH). Luego de 24 y 48 horas posinyección se observó un aumento del contenido de TRHd dosis dependiente y un aumento de PA sistólica; mediante la técnica de inmunohistoquímica se observó un aumento de TRH en áreas circunventriculares donde el tripéptido es normalmente expresado. Estos aumentos fueron revertidos mediante un tratamiento AS específico contra preTRH. De esta manera, se demostró que en ratas normales la sobreproducción de TRH en áreas periventriculares produce hipertensión dosis dependiente y que este efecto puede ser revertido mediante un tratamiento AS específico.⁴

La obesidad y la hipertensión constituyen patologías del síndrome metabólico cuya prevalencia ha aumentado de forma dramática en las últimas décadas, y se ha transformado en un desafío para los sistemas de salud y generado altos costos en salud pública en la mayoría de los países industrializados.

Una amplia variedad de evidencias sugieren que la hipertensión asociada a obesidad se debería, entre otros factores, a un aumento del flujo simpático; sin embargo, los mecanismos involucrados en esta asociación no han sido comprendidos en su totalidad.

La identificación de la leptina en 1994 abrió una nueva era en la investigación de la obesidad y contribuyó al entendimiento de las complicaciones cardiovasculares de esta patología. En este sentido, varios estudios clínicos y experimentales sugieren fuertemente la participación de la leptina en la regulación de la PA y en la hipertensión, pero el mecanismo preciso involucrado no se ha sido dilucidado por completo.

La leptina es sintetizada por los adipocitos y liberada a la circulación, desde donde se distribuye a los distintos tejidos sobre los cuales ejerce su acción. La expresión del gen de leptina está nutricional y hormonalmente regulada. Numerosos estudios han demostrado que las concentraciones plasmáticas de leptina están elevadas en forma significativa en humanos obesos y en modelos de obesidad en roedores en forma proporcional a la masa de tejido graso, lo que sugiere

que en la obesidad existiría un estado de “resistencia a la leptina”. Se ha demostrado la presencia de un inhibidor de la señal de traducción de leptina. El SOCS-3 bloquea la activación de transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) inducida por leptina en células que expresan la forma larga del receptor. Como SOCS-3 está sobrexpresado en modelos de obesidad, ha sido postulado como un potencial mediador de la resistencia a la leptina. En este sentido, se ha propuesto que la obesidad va acompañada de resistencia selectiva a la leptina caracterizada por una falla en la inducción de la saciedad, pero con actividad simpato-excitatoria preservada, que conduce a un estado de hiperleptinemia con hiperactivación del SNS e hipertensión.⁵ Este concepto fue confirmado en diversos modelos animales.⁶

La leptina actúa a través de receptores específicos inhibiendo la expresión de péptidos orexígenos, como NPY (neuropéptido Y) y AgRP (Agouti Related Peptide), en neuronas hipotalámicas y estimulando la producción de péptidos anorexígenos al actuar sobre neuronas POMC en el núcleo arcuato del cual deriva la hormona α -MSH, descrita como un potente regulador negativo de la ingesta. Así, la saciedad inducida por la leptina está mediada en parte por estimulación de neuronas POMC hipotalámicas que llevan a una mayor producción de α -MSH, la cual actúa a través de los receptores melanocórticos hipotalámicos. Muchos trabajos han involucrado a los receptores melanocórticos en la respuesta presora de la leptina.⁷

La leptina, además de regular la expresión de varios de los neuropéptidos mencionados, es capaz de inducir la expresión de TRH. En este sentido, es conocida la acción que la leptina ejerce antagonizando la supresión de hormonas tiroideas inducidas por el ayuno a través del aumento de expresión del gen de preTRH. Dado que la leptina activa la expresión del gen POMC, del cual deriva el péptido α -MSH, varios trabajos consideraron que este péptido sería el responsable de la acción indirecta de la leptina sobre la expresión de TRH. Así, se ha demostrado que neuronas α -MSH inervan neuronas TRH en el NPV y que la administración central de α -MSH previene la disminución de la expresión de TRH inducida por el ayuno y recupera parcialmente la disminución de hormonas tiroideas. La leptina es capaz de regular la expresión de TRH mediante una vía de acción directa y otra indirecta en demostrado cultivos neuronales y además se ha descrito el sistema de señalización involucrado en la regulación de la expresión de TRH.⁸

Las sólidas evidencias que confirman la interacción TRH-Leptina, las demostradas acciones cardiovasculares de la leptina mediadas por el sistema simpático junto con los hallazgos que aseveran la participación de la TRH en la regulación cardiovascular⁹ condujeron a la profundización del estudio de la interacción TRH-leptina. Así, se describió la interacción recíproca entre la TRHd y el nivel de leptina que, a través de la activación simpática, afectan la PA sistólica.¹⁰ Para demostrarlo, se midió el nivel plasmático de leptina en machos Wistar que se hicieron hipertensos mediante la inducción de una sobrexpresión de TRH periventricular por inyección icv del plásmido pcmv-TRH. Se observó que

el plásmido, además de generar un aumento del contenido de TRHd con el consecuente aumento de la PA, disminuyó el nivel plasmático de leptina. Al realizar un tratamiento con oligonucleótidos AS contra TRH se revirtieron ambos efectos.

Por otro lado, se observó que la rata SHR, que presenta una hiperactivación del sistema de TRHd, presenta menores niveles de leptina circulante que los controles WKY. Estas diferencias se anularon con un tratamiento AS contra preproTRH, lo que sugiere la interacción entre ambas hormonas. En experimentos adicionales se demostró que ratas Wistar, luego de recibir una inyección icv de leptina, como es de esperar, generan un aumento de la PA, y este efecto es abolido luego de un tratamiento de inhibición específico AS contra TRH. Estos datos indican que la leptina está disminuida en la hipertensión inducida por TRH que podría conducir a un efecto compensatorio de ganancia de peso. De esta manera, se propuso que la interacción TRH-leptina contribuiría a la fuerte asociación entre obesidad e hipertensión. Esta hipótesis ha sido demostrada en diversos modelos animales, como en el modelo de obesidad inducida por una dieta rica en grasas en la rata, y se concluyó que la hipertensión resultante es dependiente de la elevación de la TRHd, ya que su inhibición mediante diversas estrategias, como la de AS o RNAi, normalizan los valores elevados de PA y los niveles de elevados de metabolitos de catecolaminas; esto indica que el SNS está involucrado en la acción hipertensora de la TRH.¹¹

Se ha descrito además que en el ratón obeso Agouti (hiperleptinémico con preservación de la acción simpatoexcitatoria) la hipertensión es dependiente de la TRHd, ya que presentaron un nivel elevado del contenido del tripéptido y la reversión de este, provocado con maniobras de AS y RNAi disminuyeron los niveles de PA a valores semejantes a los controles.¹¹ Asimismo, al estudiar el ratón obeso ob/ob (carece de leptina funcional circulante, presenta hiperfagia, pero con niveles de PA y catecolaminas plasmáticas menores que los controles) se demostró que el contenido de TRH es menor que los controles y que al tratar con leptina el fenotipo se revierte, lo que genera un aumento del contenido de TRH y de PA.¹² En estos modelos las variaciones de TRHd observada fue independiente del sistema tiroideo, ya que no se observaron cambios significativos en los niveles de las hormonas tiroideas, TSH ni prolactina; ello indica que el pool de TRH que modula la regulación cardiovascular sería independiente de la TRH con efectos sobre el eje tiroideo.

Como se comentó, los receptores melanocórticos participan en la respuesta presora de la leptina.⁷ Así, se ha demostrado que los ratones knockout para el receptor de α MSH de tipo 4 (MC4-R) no presentan respuesta hipertensora a la administración aguda o crónica de leptina comparada con los controles. Dado que aún no existen en la literatura evidencias de cual sería el conector fisiológico entre los efectos cardiovasculares de la leptina con el consecuente aumento de la actividad simpática, se postuló que la hipertensión inducida por leptina estaría mediada por TRHd a través de MC4-R.

Seguindo nuestra línea de pensamiento, se evaluó la participación de la TRH en la hipertensión inducida por la activación de los MC4-R. Para ello se diseñó un protocolo en el cual ratas normotensas recibían MTII (agonista melanocortico) por vía central con y sin previo bloqueo del sistema de la TRH y se evaluó su efecto sobre la ingesta, el peso corporal, la PA y el contenido de TRH. Así, se confirmó que la TRH participa del efecto hipertensor generado por agonistas melanocórticos, ya que su inhibición específica impide su acción sobre la PA.¹³

Recientes trabajos han demostrado que el SNC melanocórtico es capaz de regular la PA independientemente de la activación de receptores de leptina en diversos modelos experimentales, lo que confirma estos hallazgos.¹⁴

De esta manera se ha propuesto que la activación de MC3/4 a través de la estimulación de TRH podría mediar el aumento de activación simpática inducida por la leptina.

Es interesante destacar que una de las funciones de la TRH es modular la secreción de TSH y, por lo tanto, el estado tiroideo del animal. Sin embargo, en ninguno de los modelos presentados se ha reportado un aumento de T3 ni T4. Es probable que la regulación negativa que ejerce la T3 sobre la liberación de TSH mantenga el eje en niveles normales aun en presencia de TRH aumentada, o que la TSH no se libere, ya que la TRH ejercería un efecto rítmico y no tónico, como es el que es necesario para su liberación. Serán necesarios estudios adicionales para poder definir este interrogante.

En función a lo planteado en este capítulo, la interacción TRH-Leptina podría explicar en parte los mecanismos puestos en marcha en situaciones en las que un desbalance energético lleva a alteraciones cardiovasculares y así comprender la fuerte relación entre obesidad e hipertensión.

Por último, es interesante analizar el aporte del presente trabajo al entendimiento de la interacción TRH-Leptina, ya que abre la posibilidad de que los fármacos utilizados en el tratamiento de la obesidad cuyo mecanismo de acción sea análogo al de la leptina (que actúan aumentando la actividad del sistema POMC- α -MSH en el núcleo arcuato del hipotálamo) conduzcan a un aumento de la PA como efecto adverso.

Bibliografía sugerida

1. Wittmann, G.; Füzési, T. y col. Efferent projections of thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons residing in the anterior parvocellular subdivision of the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Comp Neurol* 2009; 515:313-330.
2. Pirola, C.J.; Balda, M.S.; Finkielman, S. y Nahmod, V.E. Thyrotropin-releasing hormone increases the number of muscarinic receptors in the lateral septal area of the rat brain. *Brain Res* 1983; 273:387-391.
3. García, S.I.; Alvarez, A.L. y col. Antisense inhibition of thyrotropin-releasing hormone reduces arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2001;37:365-370
4. García, S.I.; Porto, P.I. y col. Central overexpression of the TRH precursor gene induces hypertension in rats: antisense reversal. *Hypertension* 1997;30:759-766
5. Mark, A.L.; Correia, M.L.; Rahmouni, K. y Haynes, W.G. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens* 2002; 20:1245-1250.
6. Rahmouni, K.; Morgan, D.A. y col. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes* 2005, 54:2012-2018.
7. Hall, J.E.; da Silva, A.A. y col. Obesity-induced Hypertension: Role of Sympathetic Nervous System, Leptin, and Melanocortins. *J Biol Chem* 2010; 285:17271-17276.
8. Nillni, E.A. Regulation of the hypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH) neuron by neuronal and peripheral inputs. *Front Neuroendocrinol* 2010;31:134-156
9. García, S.I. y Pirola, C.J. Thyrotropin-releasing hormone in cardiovascular pathophysiology *Regul Pept* 2005; 128:239-246.
10. García, S.I.; Landa, M.S. y col. Thyrotropin-releasing hormone decreases leptin and mediates the leptin-induced pressor effect. *Hypertension* 2002, 39:491-495.
11. Landa, M.S.; García, S.I. y col. Knocking down the diencephalic thyrotropin-releasing hormone precursor gene normalizes obesity-induced hypertension in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E1388-E1394.
12. Burgueño, A.L.; Landa, M.S. y col. Association between diencephalic thyroliberin and arterial blood pressure in agouti-yellow and ob/ob mice may be mediated by leptin. *Metabolism* 2007; 56:1439-1343.
13. Landa, M.S.; García, S.I. y col. Thyrotropin-releasing hormone precursor gene knocking down impedes melanocortin-induced hypertension in rats. *Hypertension* 2008;52:e8
14. do Carmo, J.M.; da Silva, A.A.; Rushing, J.S. y Hall, J.E. Activation of the central melanocortin system contributes to the increased arterial pressure in obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302:R561-R567.