



Perspectiva

Los anticuerpos más allá de la defensa contra microorganismos: papel emergente en la regulación del metabolismo y el comportamiento alimentario

Antibodies beyond defense against microorganisms: an emerging role in the regulation of metabolism and feeding behavior

Zyanya Reyes-Castillo

Rafael Vázquez Solórzano

Astrid Espinoza-García

Instituto de Investigaciones en Comportamiento Alimentario y Nutrición (IICAN), Universidad de Guadalajara, México

Recibido: 13-07-2022

Aceptado: 29-07-2022

Resumen

Las investigaciones recientes han evidenciado una estrecha relación entre el sistema inmunológico y el sistema neuroendócrino en la regulación del metabolismo y el comportamiento alimentario. Esto ocurre por la producción de anticuerpos de baja afinidad dirigidos contra hormonas reguladoras de la ingesta alimentaria, como la leptina y la grelina. Se ha postulado que estos anticuerpos juegan un papel fisiológico en individuos sanos; sin embargo, se han detectado alteraciones en su producción y/o afinidad en enfermedades vinculadas a la alimentación, tales como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Además, muchos aspectos relativos al origen, la modulación y/o función de estos anticuerpos permanecen sin esclarecer. Por lo que, en el presente artículo de perspectiva se presenta la evidencia generada respecto a los anticuerpos contra las hormonas reguladoras de la ingesta, su papel emergente en la regulación del metabolismo en contextos de salud-enfermedad y en la regulación del comportamiento alimentario. Se hace especial énfasis en los anticuerpos anti-leptina y anti-grelina y se brindan perspectivas en torno a esta fascinante línea de investigación. Comprender los mecanismos moleculares e inmunológicos implicados en la regulación del metabolismo y el comportamiento alimentario es importante, dado que inciden en la fisiopatología y el tratamiento potencial de enfermedades altamente prevalentes, incluyendo la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y la DM2.

Palabras clave: Psiconeuroinmunología, autoanticuerpos, obesidad, conducta alimentaria

Abstract

In the last decade, research has shown a close relationship between immune and neuroendocrine systems in the regulation of metabolism and feeding behavior. This occurs due to the production of low-affinity antibodies directed against hormones that regulate food intake, such as leptin and ghrelin. It has been postulated that these antibodies play a physiologic role in healthy individuals, however, alterations in their production and/or affinity have been detected in feeding-related pathologies, including anorexia nervosa, bulimia nervosa, obesity and type 2 diabetes mellitus (T2D). Furthermore, multiple aspects related to the origin, modulation and function of these antibodies remain unclear. Therefore, this perspective article presents the evidence generated regarding antibodies against appetite-regulating hormones, their emerging role in the regulation of metabolism both in contexts of health and disease, as well as in feeding behavior regulation. Special emphasis is placed on anti-leptin and anti-ghrelin antibodies and we provide insights into this fascinating research area. Understanding the molecular and immunological mechanisms implicated in metabolism and feeding behavior regulation is relevant, since these antibodies may be implicated in the physiopathology and the potential treatment of highly prevalent diseases, such as obesity, cardiovascular diseases and T2D.

Keywords: Psychoneuroimmunology, autoantibodies, obesity, feeding behavior

Introducción

El comportamiento alimentario es regulado de forma compleja mediante la interacción entre factores psicológicos, socioculturales y sensoriales, así como señales neuroendocrinas que inciden en múltiples aspectos de nuestra alimentación, incluyendo las preferencias, la selección y el consumo alimentario (Hernández Ruiz de Eguilaz et al., 2018). El eje neuroendocrino que regula la ingesta alimentaria y el metabolismo incluye diversas hormonas y péptidos circulantes, que se unen a sus receptores específicos en las neuronas del hipotálamo para generar efectos orexigénicos o anorexigénicos, según el tipo de hormona. Cabe destacar que dichas señales hormonales no solo regulan las señales de hambre y saciedad a corto plazo, sino que modulan múltiples vías metabólicas y orientan sobre la disponibilidad de nutrientes, los requerimientos en condiciones particulares y el almacenamiento energético a largo plazo (Hao et al., 2020).

Por su parte, el sistema inmunológico (SI) juega un papel clave en la defensa de los individuos contra los agentes infecciosos, incluidos virus, bacterias, hongos y parásitos; sin embargo, recientemente se ha evidenciado que el SI también participa en la compleja red que regula el metabolismo y el comportamiento alimentario, dado que se ha identificado la presencia de anticuerpos de baja afinidad que se unen a las hormonas del sistema neuroendocrino (Fetissov, Hamze Sinno, Coquerel et al., 2008). Estos anticuerpos pueden actuar como proteínas de unión, protección y transporte de las hormonas y péptidos reguladores del hambre-saciedad, por lo que tienen un efecto en la estabilidad y capacidad de señalización hormonal en los centros reguladores del apetito, es decir, el hipotálamo y el tallo cerebral (Fetissov, Hamze Sinno, Coëffier et al., 2008; Fetissov, Hamze Sinno, Coquerel et al., 2008).

Interesantemente, se han reportado alteraciones tanto en los niveles de estos anticuerpos como en la afinidad de estos hacia algunas hormonas como leptina y grelina en enfermedades vinculadas a la alimentación, tales como anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN), obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Bouhajja et al., 2018; Takagi et al., 2013; Terashi et al., 2011). Sin embargo, muchos aspectos relativos al origen, la modulación y/o función de estos anticuerpos, permanecen sin esclarecer. Por lo anterior, el objetivo del presente artículo es presentar la evidencia generada respecto al papel de los anticuerpos contra las hormonas reguladoras de la ingesta en la regulación del metabolismo y el comportamiento alimentario, así como brindar perspectivas en torno a esta fascinante línea de investigación emergente. Comprender los mecanismos moleculares e inmunológicos implicados en el metabolismo y el comportamiento alimentario es de suma relevancia, dado que están fisiopatológicamente implicados en el desarrollo de las principales enfermedades que aquejan a la población mundial, incluyendo la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y la DM2.

Eje microbiota-intestino-cerebro en la regulación de la ingesta y el comportamiento alimentario

Existe una comunicación recíproca y constante entre el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, la microbiota intestinal, el tejido adiposo (TA) y nuestro sistema inmune para la regulación del metabolismo y el comportamiento alimentario (Smitka et al., 2021). Esta compleja red, denominada como el “eje microbiota-intestino-cerebro” incluye a múltiples hormonas y péptidos que son secretados a nivel central y en tejidos periféricos. Por ejemplo, en el estómago y el tracto intestinal se producen hormonas anorexigénicas como grelina, colecistoquinina (CCK) y péptido YY (PYY); en el tejido adiposo se secretan adipocitocinas como leptina, adiponectina y resistina, mientras que en el hipotálamo se producen otros mediadores incluidos el neuropéptido Y (NPY), péptido relacionado con Agouti (AgRP) y pro-opiomelanocortina (POMC). Las neuronas hipotalámicas integran estas señales hormonales para la regulación del hambre, la saciedad y el metabolismo y se proyectan hacia los circuitos de recompensa del área mesolímbica, por lo que también inciden en procesos alimentarios complejos como la recompensa, la adicción y la elección impulsiva de alimentos (Torres-Fuentes et al., 2017).

Por su parte, la microbiota intestinal también se ha reconocido como un regulador importante del metabolismo y el apetito (van de Wouw et al., 2017). Esta se compone por trillones de microorganismos (virus, bacterias, arqueas, protozoos) que habitan en el tracto gastrointestinal y a su vez, secretan múltiples metabolitos (incluidos ácidos grasos de cadena corta como el butirato) y neurotransmisores (como serotonina y dopamina) que inciden en las conductas alimentarias del hospedero. Los metabolitos microbianos ejercen sus efectos fisiológicos por tres mecanismos principales: 1) interacción directa con receptores en las células enteroendócrinas del intestino; 2) interacción con las neuronas entéricas del nervio vago; 3) translocación a la circulación y señalización en el hipotálamo (van de Wouw et al., 2017).

Un metabolito importante es el butirato; este se genera por la fermentación microbiana de la fibra dietética y posee diversas funciones metabólicas e inmunológicas, como la producción de las hormonas anorexigénicas PYY y GLP-1, que favorecen la saciedad y la sensibilidad a la insulina (Fu et al., 2019). Por otro lado, la bacteria *E. coli* produce una proteína pequeña llamada ClpB la cual tiene similitud elevada con la hormona anorexigénica α -MSH y los niveles elevados de este péptido bacteriano se han asociado con trastornos alimentarios y reducción en la ingesta de alimentos en modelos animales (Dominique et al., 2021). Además, se han identificado alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con obesidad, anorexia nerviosa y formas severas de desnutrición (Gomes et al., 2018), evidenciando el papel de la microbiota y específicamente, de los metabolitos microbianos sobre la regulación del metabolismo y la ingesta alimentaria del hospedero.

Otro mecanismo por el que la microbiota incide en

la regulación del apetito del hospedero, es a través de su interacción con el sistema inmunológico. Dado que la microbiota es una fuente de múltiples antígenos bacterianos que presentan similitud u homología de secuencia con algunos péptidos y hormonas propias del hospedero, se pueden provocar reacciones cruzadas del sistema inmune e inducir la producción de anticuerpos que reconocen tanto a las hormonas implicadas en la regulación del hambre y la saciedad, como a las proteínas bacterianas (Fetissov, Hamze Sinno, Coquerel et al., 2008). En el siguiente apartado, se presenta la información generada respecto a estos anticuerpos dirigidos contra las hormonas de la ingesta alimentaria; desde su descubrimiento hasta las implicaciones fisiológicas en contextos de salud y enfermedad, haciendo un énfasis en los anticuerpos contra grelina y leptina, los cuales han sido mayormente implicados en la regulación del metabolismo y el comportamiento alimentario.

Caracterización inicial de los anticuerpos contra las hormonas de la ingesta alimentaria

El primer estudio en el que se identificaron los anticuerpos dirigidos contra neuropéptidos y hormonas reguladoras del hambre-saciedad fue el realizado por el grupo de Fetissov en 2002 (Fetissov et al., 2002). En esta investigación se detectó la presencia de anticuerpos contra la hormona estimulante de melanocitos alfa (α -MSH), la hormona adrenocorticotropica (ACTH) y la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) en pacientes con trastornos alimentarios, particularmente anorexia nervosa y bulimia. Posteriormente, en un estudio de seguimiento realizado en 2005 por el mismo grupo de investigación, se reportó que las anomalías psico-conductuales centrales, características de los trastornos alimentarios, se correlacionaban con los niveles de anticuerpos contra α -MSH, sugiriendo que en ambos trastornos alimentarios (AN y BN), las disfunciones mediadas por dichos anticuerpos pueden contribuir a su etiopatología, principalmente por la alteración del sistema de melanocortina (Fetissov et al., 2005).

Hasta ese momento, la identificación de estos anticuerpos había sido en un contexto patológico y se desconocía sobre su papel en el contexto fisiológico. Fue en 2008, que el grupo de Fetissov y colaboradores reportó la presencia de estos autoanticuerpos en sujetos sanos, dirigidos contra 14 neuropéptidos u hormonas involucradas en la regulación de la ingesta alimentaria incluyendo: leptina, grelina, insulina, PYY, neuropéptido Y (NPY), AgRP, galanina, orexina A, hormona concentradora de melanina (MCH), α -MSH, ACTH, hormona liberadora de adrenocorticotropina (CRH), oxitocina y vasopresina (Fetissov, Hamze Sinno, Coquerel et al., 2008). Con este estudio, se demostró que la presencia de anticuerpos contra péptidos reguladores de las clases IgG (encontrados principalmente en circulación) e IgA (encontrados en secreciones de mucosas), no se restringe solo a condiciones patológicas, sino que pueden desempeñar un papel importante a nivel fisiológico, a través de la modulación de la estabilidad y actividad de las hormonas al unirse a ellas y actuar

como “acarreadores” o “transportadores”.

En la Tabla 1, se muestran los principales hallazgos sobre anticuerpos contra hormonas reguladoras de la ingesta, tanto en el contexto de salud como en enfermedades vinculadas a la alimentación, incluidas obesidad, DM2, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, entre otras.

Origen biológico de los anticuerpos contra hormonas de la ingesta alimentaria

Nuestro sistema inmune es capaz de reconocer y montar respuestas inmunes efectoras contra antígenos extraños provenientes de microorganismos, toxinas o agentes externos, mientras que debe mantener tolerancia inmunológica hacia los antígenos y proteínas propias con el objetivo de evitar el desarrollo de enfermedades autoinmunes (Theofilopoulos et al., 2017). Este fino balance inmunológico de reactividad o tolerancia es mediado por mecanismos complejos a nivel central (que ocurren en timo y médula ósea en la etapa pre-natal) y a nivel periférico (mediados principalmente por células T reguladoras, en etapa post-natal) cuyo funcionamiento mantiene a las células T y B auto-reactivas bajo control (Pan et al., 2008).

Los anticuerpos son glucoproteínas producidas por las células plasmáticas (linfocitos B diferenciados) que se encuentran de forma soluble en circulación, en mucosas y secreciones, o bien, anclados a la membrana de la célula B en la que funcionan como su receptor (Brink, 2014). Estructuralmente, se conforman por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras de menor tamaño, que a su vez constituyen a las dos partes esenciales del anticuerpo: una fracción constante (Fc) y un fragmento de unión al antígeno (Fab), el cual es altamente variable y confiere la especificidad y afinidad (una medida de la fuerza de unión) hacia el antígeno. Por otro lado, los autoanticuerpos tienen la misma estructura general, pero tienen la particularidad de que su región Fab reconoce a proteínas o antígenos propios, por lo que su producción alterada conlleva al desarrollo de enfermedades autoinmunes (Young y Brink, 2020).

Considerando los mecanismos tan sofisticados para garantizar la tolerancia inmunológica hacia lo propio, la presencia de autoanticuerpos que reconocen a neuropéptidos y hormonas propias en sujetos sanos y sin una enfermedad autoinmune resulta intrigante. Sin embargo, el “mimetismo molecular” es un mecanismo probable que explica la producción y origen de estos anticuerpos. Este proceso se refiere a la presencia de secuencias de aminoácidos idénticos entre una proteína propia y una proteína extraña (proveniente, por ejemplo de microorganismos o del ambiente), lo cual genera la producción de anticuerpos con reactividad cruzada hacia el antígeno propio y el extraño (Mondino et al., 2020).

Fetissov y colaboradores (2008) evaluaron el mimetismo molecular entre péptidos reguladores de la ingesta y proteínas provenientes de bacterias; realizaron análisis bioinformáticos en los que se alinearon las secuencias de aminoácidos de 14 neuropéptidos del hambre-saciedad y se compararon contra las secuencias de diferentes microorganismos obtenidas de las bases

de datos del Centro Nacional de Biotecnología e Información (NCBI, por sus siglas en inglés). Se encontró que los 14 neuropéptidos mostraron mimetismo con diferentes tipos de bacterias, virus, hongos y arqueas, incluyendo microorganismos comensales, patógenos intestinales e incluso microorganismos encontrados en el medio ambiente. Se destacó que, en su mayoría, los péptidos reguladores mostraron mimetismo con diferentes organismos comensales o microorganismos potencialmente patógenos. Por ejemplo, se encontró mimetismo entre porciones de la proteína leptina con proteínas de especies como *Lactococcus lactis*, *Escherichia coli*, bacteriófagos de *Lactobacillus*, *Xarrowia lipolytica*, y con los géneros *Candida* y *Aspergillus*. Puesto que diferentes bacterias y virus comensales como *Lactobacillus* y sus fagos, bacteroides y cepas comensales de *E. coli*, mostraron mimetismo con algunos de los péptidos más relevantes en la regulación del apetito y la conducta alimentaria incluida la leptina, grelina, PYY, NPY, AgRP, orexina, α -MSH, ACTH, oxitocina, o vasopresina e insulina, se sugiere entonces que los organismos comensales que conforman a la microbiota intestinal podrían desencadenar la producción de diferentes anticuerpos reactivos y que eventualmente, bajo condiciones normales, todos los péptidos reguladores del apetito presentan este punto de control inmunológico asociado a la microbiota (Fetissov, Hamze Sinno, Coquerel et al., 2008).

Es importante considerar que los factores que afectan a nuestra microbiota intestinal, como lo son el tipo de dieta, el ayuno, el tratamiento con antibióticos o antifúngicos, la presencia de infecciones gastrointestinales, condiciones de estrés, entre otros (van de Wouw et al., 2017), pudieran desencadenar cambios en la producción y/o afinidad de estos anticuerpos, modulando a su vez, las funciones biológicas efectuadas por las hormonas o neuropéptidos reguladores de la ingesta y el comportamiento alimentario; sin embargo, son necesarios más estudios para evidenciar cómo las modificaciones en la composición o función de la microbiota intestinal impactan en la producción de estos anticuerpos.

Leptina y grelina: dos hormonas clave en la obesidad y la DM2

La obesidad es considerada uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, no solo por el incremento en su incidencia en las últimas tres décadas, sino por su estrecha asociación con el desarrollo de otras patologías como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, hígado graso, eventos cardiovasculares y algunos tipos de cánceres (Obradovic et al., 2021). Esta condición se caracteriza por la acumulación de grasa anormal y excesiva, derivada de la interacción entre factores ambientales y socioculturales, así como genéticos y neuroendocrinos (Jastreboff et al., 2019).

Las hormonas grelina y leptina son mediadores clave en la regulación de la ingesta de alimentos y el peso corporal, puesto que brindan las señales de hambre y saciedad a nivel del hipotálamo, respectivamente (Espinoza García et al., 2021). Se ha reportado que la obesidad se caracteriza por menor secreción y niveles

plasmáticos de grelina, así como producción elevada de leptina (conocida como hiperleptinemia) (Izquierdo et al., 2019). De forma interesante, tanto en la obesidad como en la DM2, se han evidenciado los fenómenos de resistencia a la leptina y a la grelina, los cuales se caracterizan por una respuesta fisiológica deficiente de los individuos hacia dichas hormonas (Cui et al., 2017).

La leptina es una adipocitocina formada por 167 aminoácidos producida mayormente por el tejido adiposo blanco. Es una de las hormonas más relevantes del eje neuroendocrino, ya que regula el apetito, el peso corporal y el metabolismo al estimular la producción de factores anorexigénicos a través de las neuronas POMC, así como la inhibición de factores orexigénicos como el NPY y las neuronas de AgRP en el núcleo arcuato del hipotálamo (Izquierdo et al., 2019).

Por su parte, la grelina, es un neuropéptido orexigénico conformado por 28 aminoácidos producido principalmente por las células P/D1 de la mucosa gástrica del estómago (Koutouratsas et al., 2019; Smitka et al., 2021). Esta hormona, además de ser reconocida como el ligando natural del receptor secretagogo de la hormona de crecimiento (GHS-R), es uno de los principales factores estimulantes de la ingesta de alimentos, la regulación de la adiposidad y el metabolismo (Nakazato et al., 2001). Una de las maneras en las que la grelina regula el apetito y el peso corporal, es a través de la estimulación de las neuronas del NPY, AgRP y orexina, y la inhibición de las neuronas POMC en el núcleo arcuato del hipotálamo (Cui et al., 2017; Klok et al., 2007). La grelina ejerce sus funciones biológicas tras el proceso de acilación, catalizado por la enzima O-aciltransferasa. Puesto que la forma acilada y activa de la grelina es inestable en la circulación, ésta se degrada a desacil-grelina (Cui et al., 2017). Por lo tanto, la conservación de la grelina acilada en la circulación es importante para realizar sus funciones como regulador del apetito y del equilibrio energético.

Varios mecanismos están involucrados en la regulación de la biodisponibilidad, la actividad y procesos de resistencia hacia ambas hormonas, dentro de los cuales, la identificación reciente de anticuerpos reactivos contra leptina y grelina representan un posible mecanismo regulador.

Anticuerpos contra leptina

La presencia natural de anticuerpos IgA e IgG contra leptina en mujeres sanas y en roedores sanos fue descrita en 2008 por el grupo de Fetissov y colaboradores. Sin embargo, fue hasta 2018, cuando se reporta la presencia de los anticuerpos contra leptina IgG tanto en adultos sanos (mujeres y hombres), como en pacientes con obesidad y/o DM2 (Bouhajja et al., 2018); se identificó que estos anticuerpos presentan una disminución en la afinidad hacia la hormona leptina en los pacientes con obesidad y DM2, en comparación con los sujetos sanos. Estos cambios en la afinidad se demostraron por el incremento en el valor de la constante de disociación (KD) de los anticuerpos. Además, los valores elevados de KD presentes en los pacientes con obesidad y DM2 se correlacionaron con algunos parámetros antropométricos y bioquímicos, como la

hiperleptinemia, el índice de masa corporal (IMC), la grasa corporal, los niveles de insulina y el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR (por sus siglas en inglés, modelo homeostático de resistencia a la insulina) (Bouhajja et al., 2018). Estos hallazgos sugieren que la disminución en la afinidad de los anticuerpos anti-leptina detectada en los pacientes con obesidad o DM2, puede a su vez afectar la función transportadora de los anticuerpos y favorecer la pérdida de la actividad de la hormona.

A partir de esta evidencia inicial y las lagunas de conocimiento identificadas, en nuestro grupo de trabajo se han investigado a los anticuerpos anti-leptina en condiciones no exploradas previamente, incluida la obesidad infantil y juvenil, así como su relación con aspectos vinculados al comportamiento alimentario, incluidos los rasgos del apetito y los patrones disfuncionales de la ingesta de alimentos, los cuales se describen a continuación.

Los anticuerpos anti-leptina en población de niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad en relación con parámetros de la composición corporal e índices de riesgo metabólico, fueron analizados por primera vez por nuestro grupo de trabajo (Vázquez-Solórzano et al., 2022). Dentro de los hallazgos más sobresalientes, se encontró que los niveles de anti-leptina mostraron un comportamiento diferencial entre niños y adolescentes: los niveles de anticuerpos fueron significativamente menores en el grupo de niños con sobrepeso y obesidad respecto al grupo con normopeso, mientras que, en la población de adolescentes, los grupos con obesidad y sobrepeso presentaron mayores niveles de anticuerpos con respecto al grupo con normopeso. Uno de los factores que puede explicar estas diferencias entre niños y adolescentes, es la condición de obesidad como inductor de la activación las células B productoras de anticuerpos IgG. Se propone que la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF- α (características del estado inflamatorio de bajo grado asociado con la obesidad), aumenta de forma progresiva según la duración y la cronicidad de la obesidad (Khanna et al., 2022), siendo éstas un estímulo más potente en la población de adolescentes que induce mayor producción de anticuerpos.

Otra explicación sobre las diferencias en la producción de estos anticuerpos es la presencia de antígenos derivados de la microbiota intestinal que muestren mimetismo con la hormona leptina. Los estudios realizados por grupo de Stawerska (2015) mostraron que la prevalencia de los microorganismos *Helicobacter pylori* y *Candida albicans* en niños con baja estatura idiopática y niños sanos, se relaciona con el incremento en los niveles de anticuerpos IgG contra leptina (Stawerska et al., 2015). Puesto que la leptina presenta mimetismo con estos microorganismos, es razonable pensar que la presencia de dichos microorganismos pueda estimular la producción de anticuerpos IgG anti-leptina. Se encontraron también correlaciones entre los niveles de la hormona leptina con los anticuerpos IgG, presentándose de forma positiva en los adolescentes y negativa en los niños. Aunque se desconoce hasta qué punto la producción de la hormona influye en la

producción de los anticuerpos, se propone que, así como la producción de la hormona cambia durante las etapas de crecimiento (infancia, pubertad, adolescencia y adultez) también la producción de anticuerpos se vea afectada por estos cambios (Vázquez-Solórzano et al., 2022).

Otro resultado interesante de este estudio fue que se detectaron correlaciones negativas entre las puntuaciones de resistencia a la insulina HOMA-IR y los anticuerpos anti-leptina IgG tanto en niños como en adolescentes con peso normal (Vázquez-Solórzano et al., 2022), es decir que niveles incrementados de los anticuerpos anti-leptina se relacionan con una menor puntaje de índice HOMA-IR, lo que sugiere que en condiciones normales, los anticuerpos IgG anti-leptina actúan como factores protectores del desarrollo de resistencia a la insulina.

Por otro lado, en nuestro grupo de trabajo también se confirmó que los pacientes con obesidad y DM2 presentan menor cantidad de inmunocomplejos anti-leptina en comparación con pacientes con sobrepeso y DM2, lo que sugiere una reducción en la afinidad del anticuerpo hacia la hormona, de forma similar a lo reportado por Bouhajja y colaboradores (Bouhajja et al., 2018). Esto podría representar un nuevo mecanismo inmunológico vinculado a la resistencia a la leptina, dado que una reducción en la formación de inmunocomplejos conlleva a una reducción en la estabilidad, transporte y funciones biológicas de la hormona.

En otro estudio realizado en jóvenes universitarios, se exploró la relación de los anticuerpos contra leptina con los rasgos del apetito, los cuales son definidos como características conductuales que orientan sobre cómo un individuo come y que por ende, pueden afectar su peso corporal (Espinoza-García et al., 2022). Estos rasgos se evaluaron con un instrumento psicométrico validado que incluye tanto a rasgos pro-ingestión (disfrute de los alimentos, sobre-alimentación emocional y respuesta a los alimentos) así como a rasgos anti-ingestión (selectividad hacia los alimentos, lentitud al comer, sub-alimentación emocional y respuesta a la saciedad (AEBQ, por sus siglas en inglés) (Hunot-Alexander et al., 2021)). Se encontró que los hombres con un puntaje alto para el rasgo subalimentación emocional, el cual mide las tendencias a comer deficientemente en estados emocionales negativos, presentaron niveles significativamente más altos en la fracción libre de los anticuerpos anti-leptina con respecto a los hombres con puntaje bajo para este rasgo (Espinoza-García et al., 2022). Por lo que se evidencia el papel de estos anticuerpos en el complejo eje de regulación del comportamiento alimentario y particularmente, los rasgos del apetito, al actuar como transportadores y mediadores de las funciones biológicas de dichas hormonas.

Considerando todos estos hallazgos, los anticuerpos IgG contra leptina pueden verse afectados por factores como la edad, la adiposidad y la presencia de microorganismos que presenten mimetismo con la hormona. Además, al actuar como protectores y transportadores de la leptina que favorecen su señalización en hipotálamo, se evidencia que pueden modular sus funciones biológicas, incluyendo el

comportamiento alimentario de los individuos (Figura 1).

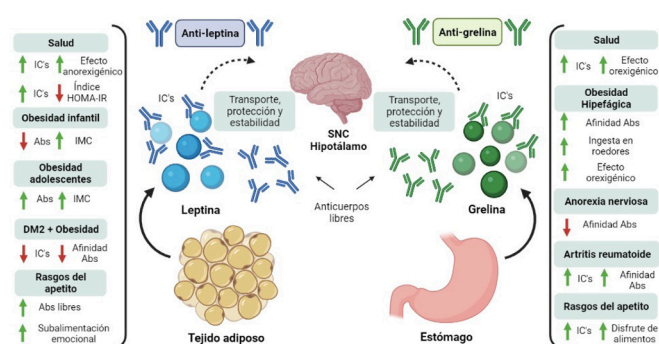


Figura 1. Papel de los anticuerpos anti-grelina y anti-leptina en contextos de salud, enfermedad y comportamiento alimentario. Se muestran las principales funciones de los anticuerpos contra grelina y contra leptina en condiciones de salud, enfermedades relacionadas con la alimentación (obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y trastornos alimentarios), así como su relación con rasgos del apetito vinculados al comportamiento alimentario. Abreviaciones: Abs, anticuerpos; IC's, inmunocomplejos; IMC, índice de masa corporal; HOMA-IR, modelo homeostático de resistencia a la insulina; SNC, sistema nervioso central.

Anticuerpos contra grelina

Estos anticuerpos son relevantes dado que parecen jugar un papel en los episodios de sobrealimentación vinculados con la obesidad. En el estudio realizado por Takagi et al. (2013), se analizó el eje de la grelina y los anticuerpos contra grelina en individuos con obesidad hiperfágica, anorexia nerviosa restrictiva y sujetos control. Si bien los niveles de grelina fueron similares entre sujetos con obesidad y controles, se demostró que los sujetos con obesidad presentaban anticuerpos anti-grelina con una mayor afinidad hacia la hormona en comparación al grupo con AN y controles. De forma interesante, al purificar estos anticuerpos e inyectarlos de forma intra-peritoneal a roedores en combinación con la hormona grelina, los animales incrementaron el consumo de alimento de forma aguda, mientras que a largo plazo mostraron mayor ganancia de peso en comparación con los ratones que recibían solo la inyección de la hormona o los anticuerpos provenientes de sujetos control. De forma similar, se encontró un incremento en la afinidad de los anticuerpos IgG contra grelina en modelos animales de obesidad que incluyeron ratones *ob / ob* (Takagi et al., 2013) y ratas Zucker (Lucas et al., 2017). Esto indica que el incremento de afinidad del anticuerpo hacia la grelina detectado en pacientes con obesidad, genera un efecto orexigénico más potente, que a su vez induce el aumento de apetito y la sobrealimentación.

Además, en ensayos *in vitro* se demostró que estos anticuerpos provenientes de sujetos con obesidad, tienen mayor capacidad para proteger de la degradación a la hormona grelina (Takagi et al., 2013). Considerando que la vida media de los péptidos reguladores es relativamente corta en la circulación, la identificación de estos anticuerpos representa un mecanismo potencial de regulación a largo plazo, dado que la vida media de un anticuerpo del isotipo IgG es en promedio de 25 a 30

días (Young y Brink, 2020).

En otra investigación realizada por nuestro grupo de trabajo, detectamos diferencias significativas en las fracciones libres de los anticuerpos IgG contra grelina al comparar con base en el sexo, siendo mayores en mujeres con respecto a hombres jóvenes (Espinoza-García et al., 2022). De forma interesante, los inmunocomplejos contra grelina mostraron una correlación positiva con el índice cintura-cadera y al analizar la relación entre éstos con los rasgos del apetito, se encontró que las mujeres con un puntaje alto para el rasgo "disfrute de los alimentos" también presentaron niveles significativamente más altos de inmunocomplejos anti-grelina en comparación con el grupo con bajo puntaje. Dicho rasgo mide el nivel subjetivo de placer derivado de la alimentación, por lo que, considerando el papel de la grelina en la alimentación hedónica, la memoria y las vías de recompensa tras la alimentación (Hsu et al., 2016), es razonable considerar que una mayor afinidad del anticuerpo hacia la hormona (evidenciado por mayores inmunocomplejos) promueve sus señales orexigénicas y sus efectos hedónicos, los cuales están estrechamente vinculados a ese rasgo apetitivo (disfrute de los alimentos).

Estos resultados muestran que los anticuerpos anti-grelina desempeñan un papel importante en la regulación del comportamiento alimentario al potenciar las señales orexigénicas de la grelina, y también inciden en aspectos hedónicos, como la modulación de la conducta alimentaria a través de los rasgos apetitivos (Figura 1).

Conclusiones y perspectivas de investigación

El estudio de los anticuerpos contra las hormonas reguladoras del hambre-saciedad representa un área de suma importancia en la investigación, dado que sus funciones inciden en la regulación del metabolismo, el comportamiento alimentario y en el desarrollo de múltiples enfermedades vinculadas a la alimentación con alta prevalencia a nivel mundial, incluidas la obesidad, la DM2 y trastornos alimentarios como la anorexia o la bulimia nerviosa.

Las investigaciones actuales sobre estos autoanticuerpos evidencian una estrecha relación entre el eje hormonal de regulación del hambre-saciedad, la microbiota intestinal y el sistema inmunológico; sin embargo, aún quedan por investigarse múltiples aspectos en torno a su origen, su modulación por factores ambientales como la dieta y su impacto en la salud o enfermedades específicas. Dado que el origen más aceptado de estos anticuerpos está vinculado con la microbiota intestinal y considerando los avances constantes en metagenómica, análisis de secuencias y de péptidos microbianos en condiciones de salud y enfermedad, será importante identificar nuevos péptidos y metabolitos miméticos con estas hormonas, así como evaluar el impacto de distintos tipos de dietas sobre la producción y/o afinidad de estos anticuerpos.

La comprensión de los factores ambientales y los mecanismos moleculares que modulan a estos autoanticuerpos es relevante para poder diseñar estrategias de intervención o modulación terapéutica en dichas enfermedades. Además, considerando el papel

Tabla 1. Cambios en los niveles de autoanticuerpos contra hormonas reguladoras del hambre-saciedad en el contexto de salud y enfermedades relacionadas con la alimentación.

Participantes (humanos/animales)	Autoantígeno (hormona) estudiada	Hallazgos en los autoanticuerpos	Conclusiones del estudio	Referencia
Anorexia nerviosa Bulimia nerviosa Sujetos sanos	α -MSH, ACTH, Oxitocina (OT), Vasopresina (VP)	En anorexia nerviosa: \uparrow IgG anti-VP y \downarrow IgG anti-OT \uparrow IgM anti- α -MSH, anti-OT, anti-VP	Los autoanticuerpos contra estos neuropeptidos representan un mecanismo neuroinmunoendócrino que puede beneficiar al control homeostático. El bloqueo de receptores de α -MSH por los inmunocomplejos IgG/ α -MSH puede interferir con el sistema de melanocortina provocando alteraciones en el control del apetito.	(Fetissov et al., 2005)
Sujetos sanos	Leptina, Insulina, PYY, Grelina, NPY, AgRP, Galanina, Orexina A, MCH, α -MSH, ACTH, CRH, Oxitocina, Vasopresina	Presencia de anticuerpos IgA e IgG contra todas las hormonas en todos los sujetos sanos	La presencia de autoanticuerpos de clase IgA e IgG en sujetos sanos sugiere un papel fisiológico. La presencia de IgA sugiere que su producción puede estar desencadenada por antígenos relacionados con los alimentos y la microbiota intestinal. Se propone su origen por el fenómeno de mimetismo molecular	(Fetissov et al., 2008)
Anorexia nerviosa Sujetos sanos	Grelina, Desacil-grelina	En anorexia nerviosa: \downarrow IgA anti-grelina \downarrow IgM anti-grelina \uparrow Grelina y desacil-grelina	La producción de autoanticuerpos se ve afectada por la menor ingesta asociada a la AN. La restricción calórica se asocia con la activación de enzimas de desacilación, lo que podría inducir resistencia a la grelina por la neutralización de la hormona. La reducción de anticuerpos anti-grelina en AN pueden causar un déficit en el transporte de la hormona y disminuir sus efectos biológicos.	(Terashi et al., 2011)
Obesidad hiperfágica Anorexia nerviosa Sujetos sanos Ratas Sprague-Dawley	Grelina, desacil-grelina	IgG anti-grelina sin diferencias entre grupos \uparrow Grelina en plasma de pacientes con anorexia nerviosa En obesidad hiperfágica: \uparrow Afinidad IgG anti-grelina \uparrow Consumo alimentario en ratas por inyección intraperitoneal de grelina + IgG humanas.	Las IgG pueden actuar como transportadores del péptido y potenciar la bioactividad de la grelina. En obesidad, las IgG+grelina pueden contribuir al aumento del apetito mediado por la hormona. La diferencia en la afinidad de las IgG, puede ser la responsable del aumento de la actividad orexigénica de la grelina.	(Takagi et al., 2013)
Obesidad Obesidad + DM2 Normopeso + DM2 Controles sanos	Leptina	En obesidad + DM2: \uparrow Leptina sérica \downarrow Afinidad de IgG anti-leptina Correlación negativa de IgG anti-leptina con CCi Correlación positiva IgG anti-leptina con HbA1c La afinidad de IgG anti-leptina se correlaciona positivamente con: leptina en plasma, IMC, grasa corporal, insulina e índice HOMA-IR.	Evidencia el papel de las proteínas de unión a la leptina en el fenómeno de resistencia a la leptina en sujetos con obesidad Los autoanticuerpos funcionan como proteínas transportadoras de leptina en humanos. Papel protector de los autoanticuerpos, promueven los efectos de la leptina. La cinética de afinidad puede representar un nuevo biomarcador de cambios en la biodisponibilidad de la leptina. Las IgG pueden bloquear o exponer diferentes partes de la leptina necesarias para la unión y activación de su receptor.	(Bouhajja et al., 2018)
Obesidad hiperfágica Anorexia nerviosa Bulimia nerviosa Trastorno por atracón Controles sanos Ratas Sprague-Dawley	α -MSH	\downarrow Ka y Kd IgG anti- α -MSH en obesidad \uparrow Kd IgG anti- α -MSH en AN, BN y trastorno por atracón \uparrow IgG anti- α -MSH en obesidad, AN y BN \downarrow Consumo alimentario en ratas después de inyección de α -MSH humana.	La IgG funciona como protectora debido a la rápida degradación de α -MSH en el torrente sanguíneo. La reducción de Kd en sujetos con obesidad contribuye a la hiperfagia y al balance de energía positivo.	(Lucas et al., 2019)
Sujetos sanos	Grelina leptina	\uparrow IgG anti-grelina en mujeres vs. hombres Correlación positiva de ICs anti-grelina y anti-leptina con CCi. Correlaciones diferenciales por sexo, con los parámetros antropométricos Rasgos del apetito: En mujeres: \uparrow inmunocomplejos IgG anti-grelina en el grupo con puntaje alto de desinhibición alimentaria En hombres: \uparrow inmunocomplejos anti-leptina en el grupo con puntaje bajo de subalimentación emocional.	Posible influencia de los autoanticuerpos en los rasgos del apetito y el peso corporal. Los niveles de IgG anti-grelina pueden ser afectados por las diferencias en la calidad de la dieta entre ambos sexos. La reducción de afinidad de los IgG por la grelina puede afectar las señales orexigénicas y los efectos hedónicos de la grelina	(Espinoza García et al., 2021)

PYY: péptido YY; NPY: neuropeptido Y; AgRP: proteína relacionada a agouti; MCH: hormona concentradora de melanina; α -MSH: hormona estimulante de melanocitos alfa; ACTH: hormona adrenocorticotropa; CRH: hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa; OT: oxitocina; VP: vasopresina; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; AN: anorexia nerviosa; BN: bulimia nerviosa; DM2: diabetes mellitus tipo 2; Ka: constante de asociación; Kd: constante de disociación; KD: equilibrio de constante de disociación.

emergente de este sistema de anticuerpos en el comportamiento alimentario y el metabolismo, será importante evaluar su potencial como biomarcadores de riesgo cardiovascular o de diagnóstico para las enfermedades asociadas, como los trastornos alimentarios y la DM2.

Referencias

- Bouhajja, H., Bougacha-Elleuch, N., Lucas, N., Legrand, R., Marrakchi, R., Kaveri, S. V., Jamoussi, K., Ayadi, H., Abid, M., Mnif-Feki, M., y Fetissov, S. O. (2018). Affinity kinetics of leptin-reactive immunoglobulins are associated with plasma leptin and markers of obesity and diabetes. *Nutrition and Diabetes*, 8(1), 0–4. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0044-y>
- Brink, R. (2014). The imperfect control of self-reactive germinal center B cells. *Current Opinion in Immunology*, 28(1), 97–101. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.03.001>
- Cui, H., López, M., y Rahmouni, K. (2017). The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(6), 338–351. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.222>
- Dominique, M., Lucas, N., Legrand, R., Bouleté, I. M., Bôle-Feysot, C., Deroissart, C., Léon, F., Nobis, S., Do Rego, J. C., Lambert, G., y Déchelotte, P. (2021). Effects of bacterial clpB protein fragments on food intake and PYY secretion. *Nutrients*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/nu13072223>
- Espinoza-García, A. S., Hunot-Alexander, C., Martínez-Moreno, A. G., Vázquez-Solorzano, R., Porchas-Quijada, M., y Reyes-Castillo, Z. (2022). IgG antibodies reacting with ghrelin and leptin are correlated with body composition and appetitive traits in young subjects. *Appetite*, 168, 105685. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105685>
- Espinoza García, A. S., Martínez Moreno, A. G., y Reyes Castillo, Z. (2021). Papel de la grelina y la leptina en el comportamiento alimentario: evidencias genéticas y moleculares. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 68(9), 10. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.10.011>
- Fetissov, S. O., Hallman, J., Orelund, L., Klinteberg, B. af, Grenbäck, E., Hulting, A. L., y Hökfelt, T. (2002). Autoantibodies against α -MSH, ACTH, and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(26), 17155–17160. <https://doi.org/10.1073/pnas.222658699>
- Fetissov, S. O., Hamze Sinno, M., Coëffier, M., Bole-Feysot, C., Ducrotté, P., Hökfelt, T., y Déchelotte, P. (2008). Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: Putative modulation by gut microflora. *Nutrition*, 24(4), 348–359. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.12.006>
- Fetissov, S. O., Hamze Sinno, M., Coquerel, Q., Do Rego, J. C., Coëffier, M., Gilbert, D., Hökfelt, T., y Déchelotte, P. (2008). Emerging role of autoantibodies against appetite-regulating neuropeptides in eating disorders. *Nutrition*, 24(9), 854–859. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.06.021>
- Fetissov, S. O., Harro, J., Jaanisk, M., Järv, A., Podar, I., Allik, J., Nilsson, I., Sakthivel, P., Lefvert, A. K., y Hökfelt, T. (2005). Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in eating disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(41), 14865–14870. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507204102>
- Fu, X., Liu, Z., Zhu, C., Mou, H., y Kong, Q. (2019). Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59, S130–S152. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1542587>
- Gomes, A. C., Hoffmann, C., y Mota, J. F. (2018). The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*, 9(4), 308–325. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>
- Hao, S., Yang, Y., Helmy, M., y Wang, H. (2020). Neural regulation of feeding behavior. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1284, 23–33. https://doi.org/10.1007/978-981-15-7086-5_3
- Hernández Ruiz de Eguilaz, M., Martínez de Morentin Aldabe, B., Almirón-Roig, E., Pérez-Diez, S., San Cristóbal Blanco, R., Navas-Carretero, S., y Martínez, J. A. (2018). Influencia multisensorial sobre la conducta alimentaria: ingesta hedónica. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 65(2), 114–125. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.09.008>
- Hsu, T. M., Suarez, A. N., y Kanoski, S. E. (2016). Ghrelin: A link between memory and ingestive behavior. *Physiology & Behavior*, 162, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.03.039>
- Hunot-Alexander, C., Arellano-Gómez, L. P., Smith, A. D., Kaufer-Horwitz, M., Vázquez-Garibay, E. M., Romero-Velarde, E., Fildes, A., Croker, H., Llewellyn, C. H., y Beeken, R. J. (2021). Examining the validity and consistency of the Adult Eating Behaviour Questionnaire-Español (AEBQ-Esp) and its relationship to BMI in a Mexican population. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01201-9>
- Izquierdo, A. G., Crujeiras, A. B., Casanueva, F. F., y Carreira, M. C. (2019). Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/nu11112704>
- Jastreboff, A. M., Kotz, C. M., Kahan, S., Kelly, A. S., & Heymsfield, S. B. (2019). Obesity as a disease: the obesity society 2018 position statement. *Obesity*, 27(1), 7–9. <https://doi.org/10.1002/oby.22378>
- Khanna, D., Khanna, S., Khanna, P., Kahar, P., y Patel, B. M. (2022). Obesity: A chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus*, 14(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.22711>
- Klok, M. D., Jakobsdottir, S., y Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: A review. *Obesity Reviews*, 8(1), 21–34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>
- Koutouratsas, T., Kalli, T., Karamanolis, G., y Gazouli, M. (2019). Contribution of ghrelin to functional gastrointestinal disorders' pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 25(5), 539–551. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i5.539>
- Lucas, N., Legrand, R., Breton, J., Déchelotte, P., y Fetissov, S. O. (2017). Increased affinity of ghrelin-reactive immunoglobulins in obese Zucker rats. *Nutrition*, 39–40, 98–99. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.11.007>
- Mondino, S., Schmidt, S., y Buchrieser, C. (2020). Molecular mimicry: a paradigm of host-microbe coevolution illustrated by Legionella. *MBio*, 11(5), 1–19. <https://doi.org/10.1128/mBio.01201-20>
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., y Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409(6817), 194–198. <https://doi.org/10.1038/35051587>
- Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., y Isenovic, E. R. (2021). Leptin and obesity: role and clinical implication. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.01201>

fendo.2021.585887

- Pan, P. Y., Ozao, J., Zhou, Z., y Chen, S. H. (2008). Advancements in immune tolerance. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(2), 91–105. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.025>
- Smitka, K., Prochazkova, P., Roubalova, R., Dvorak, J., Papezova, H., Hill, M., Pokorny, J., Kittnar, O., Bilej, M., y Tlaskalova-Hogenova, H. (2021). Current aspects of the role of autoantibodies directed against appetite-regulating hormones and the gut microbiome in eating disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 293. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.613983>
- Stawerska, R., Czkwianianc, E., Matusiak, A., Smyczynska, J., Hilczer, M., Chmiela, M., y Lewiński, A. (2015). Prevalence of autoantibodies against some selected growth and appetite-regulating neuropeptides in serum of short children exposed to *Candida albicans* colonization and/or *Helicobacter pylori* infection: The molecular mimicry phenomenon. *Neuroendocrinology Letters*, 36(5), 458–464.
- Takagi, K., Legrand, R., Asakawa, A., Amitani, H., François, M., Tennoune, N., Coëffier, M., Claeysens, S., Do Rego, J. C., Déchelotte, P., Inui, A., y Fetissov, S. O. (2013). Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. *Nature Communications*, 4. <https://doi.org/10.1038/ncomms3685>
- Terashi, M., Asakawa, A., Harada, T., Ushikai, M., Coquerel, Q., Sinno, M. H., Déchelotte, P., Inui, A., y Fetissov, S. O. (2011). Ghrelin reactive autoantibodies in restrictive anorexia nervosa. *Nutrition*, 27(4), 407–413. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.01.002>
- Theofilopoulos, A. N., Kono, D. H., y Baccala, R. (2017). The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*, 18(7), 716–724. <https://doi.org/10.1038/ni.3731>
- Torres-Fuentes, C., Schellekens, H., Dinan, T. G., y Cryan, J. F. (2017). The microbiota–gut–brain axis in obesity. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 2(10), 747–756. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30147-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30147-4)
- van de Wouw, M., Schellekens, H., Dinan, T. G., y Cryan, J. F. (2017). Microbiota-gut-brain axis: Modulator of host metabolism and appetite. *Journal of Nutrition*, 147(5), 727–745. <https://doi.org/10.3945/jn.116.240481>
- Vázquez-Solórzano, R., Valdés-Miramontes, E., Porchas-Quijada, M., Enciso-Ramírez, M., Contreras-Mata, G. A., Martínez-Moreno, A. G., Barajas-García, L., Espinoza-García, A. S., y Reyes-Castillo, Z. (2022). Leptin-reactive antibodies are distinctly correlated with body composition parameters and metabolic risk indexes in children and adolescents. *Clinical and Experimental Immunology*, 208(2), 233–244. <https://doi.org/10.1093/cei/uxab001>
- Young, C., y Brink, R. (2020). Germinal centers and autoantibodies. *Immunology and Cell Biology*, 98(6), 480–489. <https://doi.org/10.1111/imcb.12321>