

Disrupção da sinalização pós-receptor do LEPR como determinante da resistência à leptina: evidências experimentais em modelos celulares

Pereira, A. F. S.¹; Albuquerque, V. G. S.¹; Silva, P. T. D.¹

¹Centro Universitário Brasileiro (UNIBRA), Recife, Pernambuco, Brasil

Introdução: A leptina é um hormônio peptídico secretado predominantemente pelo tecido adiposo, exercendo papel central na regulação da homeostase energética e do metabolismo glicídico e lipídico. Seus efeitos biológicos são mediados pela ligação ao receptor de leptina (LEPR), cuja ativação desencadeia vias de sinalização intracelulares, dentre elas as tirosina quinases Janus (JAKs), o Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição 3 (STAT3) e a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K). Em condições patológicas, especialmente na obesidade, a resistência à leptina caracteriza-se pela redução da resposta ao hormônio. Contudo, evidências recentes indicam que essa resistência está associada a disfunções nos mecanismos pós-receptor e não à deficiência hormonal propriamente dita. Estudos com células transfectadas com variantes do LEPR demonstram como alterações no receptor influenciam a resposta ao hormônio leptina.

Metodologia: O estudo baseou-se em uma análise bibliográfica sistematizada, realizada por meio de buscas estruturadas nas bases National Library of Medicine, Scientific Electronic Library Online, na revista científica PLOS ONE e no International Journal of Molecular Sciences. Foram incluídos estudos publicados entre 2015 e 2025, com enfoque bioquímico, molecular e farmacológico dos mecanismos envolvidos.

Resultados: Os estudos analisados indicam que modelos celulares geneticamente modificados expressando o LEPR representam ferramentas eficazes para a avaliação funcional da sinalização leptínica em nível molecular. Observou-se que, apesar da capacidade preservada de ligação do hormônio ao receptor, a ativação das vias intracelulares encontra-se comprometida em condições associadas à resistência à leptina. Entre as principais alterações identificadas, destaca-se a redução da fosforilação da JAK2 e do STAT3; a análise bioquímica evidenciou aumento da expressão de reguladores negativos da sinalização, especialmente do Supressor da Sinalização de Citocinas 3 (SOCS3) que promove a inibição do complexo LEPR–JAK2 e bloqueia a sinalização pós-receptor. Essa disfunção compromete significativamente a eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis, uma vez que a maioria das abordagens terapêuticas concentra-se na administração exógena de leptina ou no aumento de sua disponibilidade sistêmica. Como perspectiva terapêutica, a modulação farmacológica de alvos pós-receptor, incluindo a SOCS3, surge como estratégia para restaurar a resposta celular à leptina.

Conclusão: A análise dos mecanismos envolvidos na sinalização da leptina evidencia que a resistência leptínica resulta, majoritariamente, de alterações nos processos intracelulares de transdução do sinal. Nesse cenário, a investigação bioquímica de vias pós-receptor, por meio de modelos celulares geneticamente modificados, oferece subsídios relevantes para o avanço do conhecimento científico e para a identificação de alvos terapêuticos mais específicos, contribuindo para o aprimoramento das estratégias farmacológicas aplicadas às doenças metabólicas.

Palavras-chave: Leptina, Sinalização pós-receptor, LEPR, Modelos celulares.