



Tributo a Douglas L. Coleman

Arturo Zárate,* Leticia Manuel-Apolinar*

Resumen

Douglas L. Coleman (octubre 6, 1931 a abril 16, 2014) propuso, utilizando experimentos con roedores, la teoría de la existencia de una sustancia en la circulación que tenía la propiedad de regular el apetito para impedir la obesidad. Años después, Jeffrey M. Friedman identificó el gen que expresaba dicha sustancia y le dio el nombre de leptina, la cual se originaba en el tejido adiposo y llegaba hasta el hipotálamo, en donde era reconocida por un receptor específico y –de esta manera– reducía el apetito. De acuerdo con el tipo de mutación podría suprimirse, ya sea la síntesis de la leptina o del receptor, induciendo hiperfagia, obesidad y diabetes. Estos descubrimientos alentaron la posibilidad de conseguir un tratamiento para la obesidad y fueron el motivo para que se les otorgara el Premio Lasker en 2010. Se sabe que Coleman llegó a ser propuesto para conseguir el Premio Nobel, pero ahora su fallecimiento lo excluye.

Palabras clave: Leptina, obesidad, ratón ob/ob.

Summary

Douglas L. Coleman (October 6, 1931 to April 16, 2014) proposed, using rodent experiments, the theory of the existence of a substance in the circulation that regulates the appetite to prevent obesity. Jeffrey M. Friedman identified the gene expressing the substance and named it leptin, which originated in adipose tissue and reached the hypothalamus, where it was recognized by a specific receptor and thus reduced appetite. According to the kind of mutation, the synthesis of either leptin or its receptor could be deleted, inducing hyperphagia, obesity and diabetes. These findings encouraged the possibility to get a treatment for obesity and were the reason why they were granted the Lasker Award in 2010. It is known that Coleman was nominated for the Nobel Prize, but his death now excludes him.

Key words: Leptin, obesity, ob/ob mouse.

INTRODUCCIÓN

Douglas Leonard Coleman nació el 6 de octubre de 1931 en Stratford, Ontario, Canadá; y falleció el 16 de abril de 2014 en Lamoine, Maine, donde se encuentra *The Jackson Laboratory*, donde pasó toda su vida profesional. Su padre, Leonard J. Coleman, se dedicaba a reparar aparatos eléctricos, y aparentemente fue el inspirador para que su hijo se interesara en el mecanismo de funcionamiento de los instrumentos domésticos. Realizó la educación básica en Stratford; posteriormente, fue becado por la Universidad McMaster en Hamilton, Ontario, para graduarse como químico en 1954. Completó su doctorado en bioquímica en la Universidad de Wisconsin en 1958, por lo cual le interesó ingresar a *The Jackson Laboratory*, en Bar Harbor, Maine, para adquirir un mayor conocimiento de genética e inmunología en roedores que le permitiera entender el mecanismo bioquímico en las enfermedades humanas (*Figura 1*).

* Unidad de Investigación en Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia
Dr. Arturo Zárate
Unidad de Investigación en Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo, Centro Médico Nacional, IMSS,
y Hospital Ángeles México.
Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Aceptado: 12-05-2014.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>



Figura 1. Douglas L. Coleman (1931-2014) en el Laboratorio Jackson en 1960.



Figura 3. Premio Lasker 2010 otorgado a Douglas L. Coleman de The Jackson Laboratory y Jeffrey M. Friedman de The Rockefeller University.



Figura 2. Ratón obeso (*ob*) y ratón normal.

En la década de 1960, a dos de sus asistentes, Margaret Dickie y Priscilla Lane, les llamó la atención encontrar en el laboratorio una nueva cepa de ratones que mostraba un gran apetito, por lo que pronto desarrollaba obesidad; estos ratones eran diferentes a otra cepa ya conocida y designada como ratones "*db*" debido a la polidipsia, poliuria e hiperglucemias que provocaban su pronta muerte. Con el objeto de explicar la diferencia entre las dos cepas, Coleman realizó experimentos parabióticos que mostraron que la unión de un ratón *db* con un ratón normal resultaba en empeoramiento de la obesidad del primero y muerte del ratón normal por desnutrición causada por pérdida del apetito. En otro experimento, la unión de un ratón *db* con un ratón *ob* eliminaba el exceso de peso de este último; así formuló la teoría de que existía una sustancia circulante con efecto en el apetito¹⁻³ (Figura 2).

En otra parte, Friedman, quien trabajaba en la Universidad Rockefeller y contaba con los recursos de las técnicas

moleculares modernas, identificó en 1994 la mencionada sustancia y le dio el nombre de leptina, así mismo, identificó los genes que expresaban tanto a la leptina como al receptor localizado en el hipotálamo. Mutaciones en estos genes explicaban la diferencia entre las dos cepas de ratones: el tipo *db* carecía de la integridad genética del receptor cerebral; en cambio, la variedad *ob* era incapaz de sintetizar leptina, por la mutación genética. Se puede agregar que estos hallazgos confirmaron que el tejido adiposo no sólo era un reservorio energético, sino que tenía la capacidad de producir hormonas.^{4,5}

Debido a este descubrimiento, Coleman y Friedman ganaron el Premio Lasker en 2010 (Figura 3). Desafortunadamente, este tipo de mutaciones son excepcionales en el humano, y ello hace que la leptina, hasta ahora, no haya cubierto la expectativa de una aplicación clínica directa en el manejo de la obesidad.^{6,7}

Es meritorio enfatizar que Coleman recibió por sus premios científicos cerca de dos millones de dólares, que fueron donados a instituciones para ser utilizados en la promoción científica. Personalmente sólo adquirió un pequeño terreno para dedicarse a labores ecológicas hasta el fin de su vida.

A Coleman le sobreviven dos hijos, David y Thomas, ya que su esposa, Beverly J., y otro de sus hijos, John, fallecieron anteriormente.

REFERENCIAS

1. Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science*. 1966; 153 (740): 1127-1128.
2. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*. 1973; 9: 294-298.
3. Coleman DL. A historical perspective on leptin. *Nat Med*. 2010; 16: 1097-1099.

4. The Lasker Foundation celebrates medical advances made with help from model organisms. *Dis Model Mech.* 2009; 2 (11-12): 532-533.
5. Ushman SN. Leaping for leptin: the 2010 Albert Lasker Basic Medical Research Award goes to Douglas Coleman and Jeffrey M. Friedman. *J Clin Invest.* 2010; 120 (10): 3413-3418.
6. Manuel-Apolinar L, Zárate A, Hernández-Valencia M. Leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2012; 10 (3): 154-156.
7. Basurto L, Saucedo R, Ochoa R, Hernández M, Zárate A. Terapia de reemplazo hormonal con estradiol transdérmico disminuye los niveles de insulina-cortisol y lipoproteínas en mujeres posmenopáusicas. *Cinec Obstet Mex.* 2002; 70: 491-495.