



Facultad de Ciencias
Universidad Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Grado en Biotecnología

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:
“LIPOTOXICIDAD, OBESIDAD Y
ENFERMEDADES METABÓLICAS”**

**SYSTEMATIC REVIEW:
“LIPOTOXICITY, OBESITY AND METABOLIC
DISEASES”**

Autor:

Ana Begoña Calvo Díaz

Tutor del TFG:

María Iturralde Navarro

Curso 2022/2023

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	3
1. Concepto de lipotoxicidad.....	3
2. Herramientas.....	3
2.1. Modelos de estudio.....	4
2.2. Lipidómica.....	4
OBJETIVOS	6
MATERIALES Y MÉTODOS	6
CONTENIDO	8
1. Formación de especies lipídicas tóxicas.....	8
1.1. Acúmulo o biosíntesis.....	8
1.1.1. Deficiencia en oxidación mitocondrial.....	8
1.1.2. Deficiencia en oxidación peroxisomal.....	9
1.2. Acumulación de esfingolípidos: ceramidas.....	10
1.3. Localización intracelular: especies, localización y concentración.....	12
2. Mecanismo a nivel molecular.....	13
2.1. Vía de señalización de la insulina.....	13
2.2. A nivel mitocondrial.....	14
2.3. Alteración en la regulación derivada de la unión lípido-proteína.....	15
2.4. Alteración de los niveles de glicerofosfolípidos.....	16
2.5. Base genética (GWAS).....	16
3. Cambios cualitativos.....	17
3.1. Deoxiesfingolípidos.....	17
3.2. DAG.....	17
3.3. Fosfolípidos.....	18
4. Lipotoxicidad en la modificación lípido-proteína.....	19
4.1. La modificación lipídica en las diferentes enfermedades asociadas al síndrome metabólico.....	20
4.1.1. Palmitoilación.....	20
4.1.2. Miristoilación.....	20
4.1.3. Prenilación.....	20
5. Tratamientos novedosos que evitan o tratan la lipotoxicidad o sus consecuencias....	21
CONCLUSIONES	22
CONCLUSIONS	22
BIBLIOGRAFÍA	23

RESUMEN

Lipotoxicidad, obesidad y enfermedades metabólicas son tres conceptos interrelacionados que influyen de forma muy importante en la salud. En la sociedad actual, la obesidad es un problema muy presente (se estima que en 2035 el 51% de la población tendrá sobrepeso) al que cada vez se le da mayor importancia por las repercusiones desfavorables que se sabe tiene en nuestro bienestar físico. Por eso es importante que la investigación en esta materia avance.

Con este trabajo se ha pretendido actualizar la información sobre la contribución de las especies lipídicas en patologías como la obesidad y las enfermedades del síndrome metabólico (diabetes mellitus tipo 2, enfermedad de hígado graso no alcohólico y la enfermedad cardiovascular, así como un estado inflamatorio).

Se abarca desde la formación de las especies lipotóxicas debido al déficit de oxidación mitocondrial y/o peroxisomal, la acumulación de especies lipídicas tóxicas como las ceramidas, los mecanismos moleculares que involucran la vía de señalización de la insulina y a nivel mitocondrial, las alteraciones generadas por la unión lípido-proteína anómala, así como los cambios cualitativos de determinados lípidos como son los deoxiesfingolípidos, diacilglicéridos y fosfolípidos, estudios de asociación del genoma completo (GWAS) sobre lipotoxicidad y por último, indagar sobre tratamientos novedosos que sean empleados para prevenir o tratar los problemas que derivan de esta lipotoxicidad.

Para todo esto, se ha realizado una recopilación y revisión de artículos relacionados en bases de datos como Pubmed, Google Scholar o Scielo, entre otras.

Se concluye que aunque es un tema que está siendo investigado hoy en día con mucho interés, todavía queda mucho por esclarecer en cuanto a la lipotoxicidad para llegar a tener un conocimiento amplio de los factores que desencadenan las enfermedades del síndrome metabólico y de esta manera, conseguir disminuir la influencia de las mismas.

ABSTRACT

Lipototoxicity, obesity and metabolic diseases are three interrelated concepts that have a very important influence on health. In today's society, obesity is a very present problem (it is estimated that by 2035 51% of the population will be overweight) which is increasingly given importance due to the unfavourable repercussions that are known to have on our physical well-being. That is why it is important that research in this area advances.

This work has intended to update information on the contribution of lipid species in pathologies such as obesity and metabolic syndrome diseases (type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease, as well as an inflammatory state).

It ranges from the formation of lipotoxic species due to mitochondrial and/or peroxisomal oxidation deficit, the accumulation of toxic lipid species such as ceramides, the molecular mechanisms that involve the insulin signalling pathway and at the mitochondrial level, the alterations generated by the anomalous lipid-protein binding, as well as the qualitative changes of certain lipids such as deoxysphingolipids, diacylglycerides and phospholipids, whole genome association studies (GWAS) on lipototoxicity and finally, investigate novel treatments that are used to prevent or treat the problems that derive from this lipototoxicity.

For all this, a collection and review of related articles has been carried out in databases such as Pubmed, Google Scholar or Scielo, among others.

It is concluded that although it is a topic that is being investigated today with great interest, there is still much to be clarified regarding lipotoxicity to get a broad knowledge of the factors that trigger the diseases of the metabolic syndrome and in this way, manage to reduce the influence of them.

INTRODUCCIÓN

Según la Federación Mundial de Obesidad se ha estimado que en 2035, el 51% de la población tendrá exceso de peso, alcanzando cifras de 1,9 billones de obesos en el mundo. Por ello, para controlar esta epidemia y prevenir las complicaciones de la obesidad es imprescindible conocer los mecanismos patogénicos por los que se asocia la expansión del tejido adiposo al síndrome metabólico. Este síndrome se define como una serie de desórdenes o anormalidades metabólicas que en su conjunto son considerados factor de riesgo para desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular principalmente (1).

1. Concepto de lipotoxicidad

El concepto de lipotoxicidad se refiere al acúmulo excesivo de algunas especies lipídicas que se vehiculizan a tejidos periféricos como el hígado, el corazón, el músculo esquelético, el páncreas o el cerebro, que no están preparados para su almacenamiento. Este almacenamiento anómalo produce alteraciones metabólicas que ocurren cuando el tejido adiposo blanco (que es el que acumula lípidos y se expande) llega a su umbral máximo de expansión y se extravasa a los órganos periféricos mencionados (2,3).

Es importante recalcar, que la mayoría de estos lípidos que pueden llegar a generar toxicidad en concentraciones fisiológicas, tienen papeles importantes como funciones vitales a nivel estructural, de señalización o bien, ser utilizados como sustratos bioenergéticos para mantener la homeostasis (4).

Los lípidos pueden ser considerados “tóxicos” a través de diferentes mecanismos:

a) Cuando se acumulan en cantidades elevadas, ya sea por una biosíntesis incontrolada, o por ineficiencia o colapso de los mecanismos de oxidación de los lípidos.

b) Por otras vías metabólicas. El incremento descontrolado del metabolismo de determinadas especies lipídicas que generan intermediarios fisiológicos, que en concentraciones elevadas son muy activos como es el caso de las prostaglandinas, ceramidas, diacilgliceroles, etc.

c) Cuando la localización en espacio y tiempo no es la normal (4).

A lo largo de esta revisión se comentarán los mecanismos mediante los cuales, los lípidos se vuelven “tóxicos” y de esta manera, se avanzará en la comprensión de las enfermedades que abarca el síndrome metabólico, que a su vez están relacionadas con la lipotoxicidad como es el caso de la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y otros procesos inflamatorios.

2. Herramientas

Las estrategias que se emplean para estudiar la implicación de las especies lipídicas en las diferentes patologías se basan en dos herramientas principalmente:

2.1. Modelos de estudio

Hay evidencias en modelos experimentales que demuestran una asociación directa entre la disminución de la oxidación de ácidos grasos y la resistencia a la insulina. Este hecho es importante en el contexto de la obesidad, en la cual, las mitocondrias experimentan una sobrecarga de lípidos y se ve comprometida la capacidad de oxidar ácidos grasos, lo que supone un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina.

En concreto, para estudiar la obesidad y el síndrome metabólico se han empleado modelos murinos, lagomorfos y pequeñas especies de cerdos y primates, a los que se le induce la enfermedad con métodos farmacológicos, genéticos o nutrimentales.

En los últimos años, se observa un incremento notable en las publicaciones relacionadas con el estudio de la obesidad y el síndrome metabólico empleando *Danio rerio* el “pez cebra” como organismo modelo, a pesar de estar alejado evolutivamente del humano. El 71,4% de los genes humanos son ortólogos con al menos un gen del pez cebra (un gen diverge después de un evento de especiación, pero el gen y su función principal se conservan), además, el “pez cebra” tiene ventajas que no presentan los mamíferos para ser modelo de investigación por su pequeño tamaño, ciclo de vida corto, alta fecundación, facilidad de obtener cientos de embriones en una sola puesta y la facilidad de observar el embrión debido a su transparencia, un mantenimiento fácil y de bajo coste, lo que lo hace útil para el estudio de la obesidad y el síndrome metabólico (5). Por el contrario, presenta alguna desventaja ya que carece de tejido adiposo marrón al ser un animal poiquilotermo (en los mamíferos sí que es necesario el tejido adiposo marrón) y, presenta una absorción aleatoria de los fármacos, por lo que su cuantificación es difícil dentro del pez (5).

Existen otros organismos que también son útiles como *Drosophila Melanogaster* (“Mosca de la fruta”), al que se le ha generado un knockdown de genes ortólogos relacionados con obesidad mórbida que ha permitido conocer la asociación existente entre un fenotipo de obesidad y el aumento de triglicéridos. Otro modelo interesante para estudiar a nivel molecular la obesidad y la diabetes tipo II es *Caenorhabditis Elegans* debido a que contiene los genes que codifican para todas las enzimas del metabolismo de ácidos grasos de los mamíferos, y presenta homología con las enzimas del metabolismo de los carbohidratos de los humanos (5).

Además de los modelos animales, destacar la línea de fibroblastos *3T3-L1* como modelo clásico de adipogénesis *in vitro*, que deriva de células embrionarias de ratón y son preadipocitos cuya diferenciación puede ser inducida *in vitro* adquiriendo forma redondeada y acumulando lípidos (6).

2.2. Lipidómica

Con el auge de las ómicas, surge un nuevo campo de investigación, la metabolómica y dentro de ésta encontramos la lipidómica que tiene entidad propia.

Es el estudio y caracterización del perfil lipídico completo dentro de una célula así como las moléculas con las que interactúan y sus funciones en el organismo. Entendiendo por perfil

lipídico de una célula al espectro de masas que muestra la composición y la cantidad de los diferentes lípidos presentes (7).

Dentro de la lipidómica hay una serie de herramientas más comúnmente utilizadas:

- 1) La espectrometría de masas (EM). Se basa en la medida de la relación masa-carga de los iones generados a partir de los lípidos, proporcionando así información sobre su composición y estructura.
- 2) Cromatografía líquida. Empleada en combinación con la anterior para separar y purificar los lípidos antes de su análisis. Se basa en propiedades físico-químicas, polaridad y afinidad por la fase estacionaria.
- 3) Anotación y bases de datos. Implica la asignación de identidades y estructura a los lípidos detectados en una muestra.
- 4) Software de análisis de datos. Existen diferentes software específicos de análisis de datos lipídicos que facilitan la interpretación de los datos obtenidos. Por ejemplo LipidSearch, XCMS, MZmine, entre otros.

La lipidómica basada en EM está emergiendo como potente herramienta analítica para investigar aquellos cambios que se producen en la composición lipídica del tejido adiposo de modelos animales y humanos (8–10). Se han publicado estudios relacionados con la obesidad en muestras de suero y en muestras de tejido. El estudio más reciente es el de Fournelle et al., 2020 que analiza la distribución espacial de lípidos en adipocitos. Algunas conclusiones más relevantes que se sacan en este estudio son: la composición del tejido adiposo sufre variaciones cuantitativas y cualitativas en su perfil lipídico y la distribución espacial se ve alterada con el desarrollo de la enfermedad metabólica asociada a obesidad; el paso de normogluceemia a resistencia a insulina y/o diabetes de tipo 2 en obesos se asocia a cambios en la expresión de enzimas relacionadas con la síntesis de esfingolípidos y fosfolípidos pudiendo conducir a la disfunción de las membranas celulares; los esfingolípidos y los fosfolípidos son importantes para el desarrollo correcto de los adipocitos y su desregulación puede favorecer el desarrollo de insulinoresistencia (10).

OBJETIVOS

El objetivo de este TFG es recoger y analizar la información actualizada sobre la contribución de las especies lipotóxicas en diversas patologías, concretamente en la obesidad y en las enfermedades metabólicas asociadas como la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) o la enfermedad cardiovascular.

Como objetivos parciales se analizarán:

- La formación de especies lipídicas tóxicas debido a su acúmulo o biosíntesis por déficit en la oxidación mitocondrial y/o peroxisomal, y los cambios cualitativos de algunas de ellas.
- Los mecanismos moleculares de la vía de señalización de la insulina y a nivel mitocondrial.
- Las modificaciones de la unión lípido-proteína y su influencia en las enfermedades del síndrome metabólico.
- Estudios GWAS realizados sobre lipotoxicidad.
- Por último, se mencionan algunos tratamientos para paliar la lipotoxicidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Con el fin de actualizar la información respecto a “lipotoxicidad, obesidad y enfermedades metabólicas”, se hizo una búsqueda de publicaciones comprendida entre los años 2017 y 2023 en diferentes bases de datos como PubMed, Google Scholar y SciELO, entre otras. Para llevar a cabo esta revisión sistemática se ha seguido la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Las palabras clave utilizadas han sido:

“Metabolic syndrome” obteniendo una gran cantidad de publicaciones (n=797.000). También se puede observar que las publicaciones referidas a este tema han ido incrementándose cada año debido a su relevancia en la actualidad. Es un número tan elevado que para poder revisarlo debemos acotar más la búsqueda. “Obesity lipotoxicity” obteniendo 680 publicaciones relacionadas. “Enfermedades metabólicas” se encontraron 139 publicaciones. “Lipotoxicity obesity and metabolic syndrome”, asociando los tres conceptos en una misma búsqueda disminuyeron el número de publicaciones a n=73. “Lipotoxicidad” se obtuvieron 33 publicaciones de las cuales 3 estaban repetidas y por lo tanto se obtuvieron n=30.

Otro de los criterios de exclusión que se tuvieron en cuenta en el momento de hacer la búsqueda fue que los artículos fueran de libre acceso, así como acotar los años de publicación desde 2017 hasta la actualidad.

Cabe destacar que Zotero ha sido la herramienta empleada para recoger todas las publicaciones e ir acotándolas de forma más fluida e intuitiva, a su vez, ha sido útil para llevar a cabo la bibliografía de esta revisión.

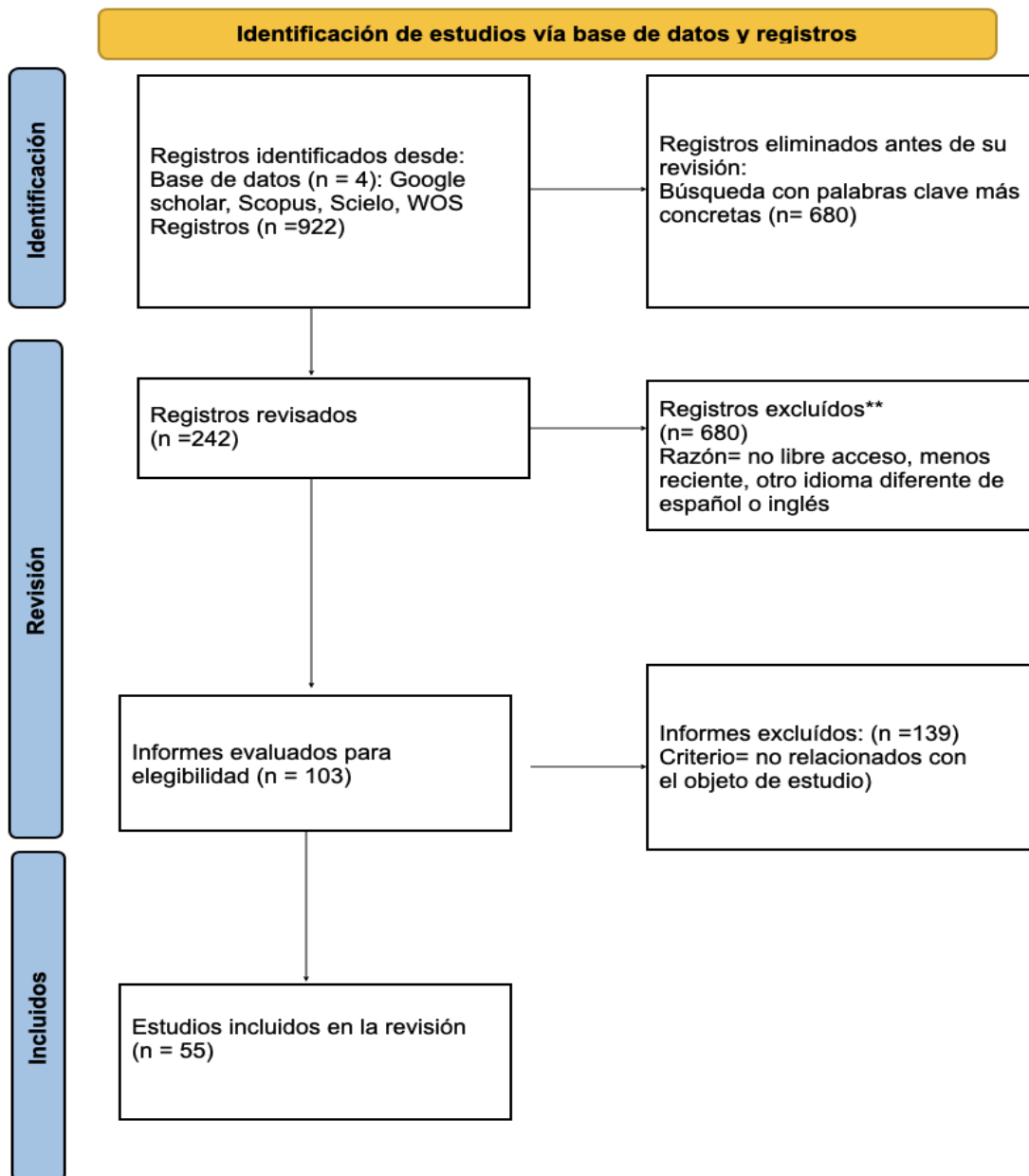


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 (11).

CONTENIDO

1. Formación de especies lipídicas tóxicas

Las diferentes herramientas que han sido mencionadas con anterioridad en el apartado 2 de la introducción de este trabajo, son fundamentales para permitir aumentar el conocimiento sobre el papel de las especies lipotóxicas en diversas patologías asociadas.

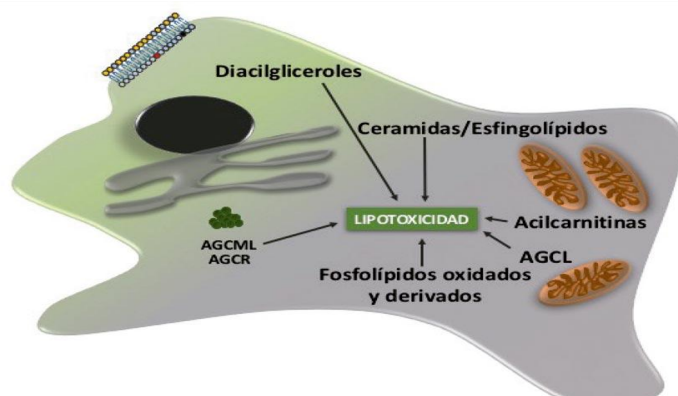


Figura 2. Especies lipídicas que generan lipotoxicidad: diacilgliceroles, ceramidas/esfingolípidos, AGCML (ácidos grasos de cadena muy larga), AGCR (ácidos grasos de cadena ramificada), fosfolípidos oxidados, AGCL (ácidos grasos de cadena larga) y acilcarnitinas. En este apartado se detallan algunos ejemplos de lipotoxicidad (4).

1.1. Acúmulo o biosíntesis

En las células animales el proceso de la β -oxidación se lleva a cabo en las mitocondrias y en los peroxisomas (12).

La acumulación lipídica en exceso puede surgir como resultado de un fallo en la oxidación de los ácidos grasos por parte de las mitocondrias y/o de los peroxisomas.

1.1.1. Deficiencia en oxidación mitocondrial

En las mitocondrias tiene lugar el proceso de la β -oxidación de los ácidos grasos más abundantes.

Hay una creciente evidencia de que la disfunción mitocondrial está vinculada con diferentes patologías que derivan en diferentes alteraciones heterogéneas, caracterizadas por un fenotipo complejo en el que la mayoría de los pacientes presenta encefalopatía y lesiones musculares, además de poder dañar otros órganos como el hígado, riñones, corazón, retina, médula ósea, nervios periféricos y páncreas (13). Son las principales encargadas de mantener la homeostasis celular a través del control de la bioenergética, la inmunidad, la señalización intracelular y la muerte celular. También, son unos orgánulos involucrados en coordinar la adaptación celular a factores estresantes, la disponibilidad de nutrientes, y en la regulación del metabolismo de la glucosa, de los aminoácidos y los lípidos.

La ATP sintasa, presente en el sistema músculo esquelético, es una enzima de membrana interna, la cuál es un regulador fundamental de la función mitocondrial. Se ha comprobado según un estudio de la *U713 CIBERER* en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa,

que la inhibición *in vivo* de esta enzima en ratones genera una reprogramación lipogénica, aumentando así la síntesis de lípidos tanto en el músculo como en el tejido adiposo blanco. Al ser alimentados con una dieta alta en grasas, estos animales desarrollan más rápido diabetes tipo 2 (14).

Se llevó a cabo este estudio con ratones transgénicos *low Oxphos* comparándolos con ratones *wild type*. “Oxphos” se refiere al Sistema de Fosforilación Oxidativa localizado en la membrana interna mitocondrial que interviene en las últimas etapas de la producción de energía. Sus alteraciones son las que producen algunas de las enfermedades mitocondriales. (15). Los primeros presentaban depósitos de grasa más altos tanto a nivel músculo esquelético como tejido adiposo blanco, ésto refleja perturbaciones en el metabolismo de los lípidos de todo el cuerpo. Además se observó que las enzimas lipogénicas estaban sobreexpresadas, y el acetil-CoA se acumulaba en las miofibrillas favoreciendo la síntesis de novo de lípidos.

1.1.2. Deficiencia en oxidación peroxisomal

Los peroxisomas son orgánulos metabólicamente muy activos, contienen multitud de enzimas involucradas en diferentes funciones sintéticas y catabólicas esenciales para la célula: la β -oxidación de AGCML (ácidos grasos de cadena muy larga), α - y β -oxidación de ácidos grasos ramificados (fitánico y pristánico), la síntesis de plasmalógenos, ácidos biliares, PUFAs (ácidos grasos poliinsaturados), colesterol, leucotrienos, glioxalato, glutaril-CoA, ácido piperólico y el metabolismo del peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

Las enfermedades peroxisomales son especialmente más frecuentes en el periodo neonatal o en la primera infancia (16).

Las vías metabólicas más importantes localizadas en el peroxisoma son aquellas relacionadas con la patogénesis y el diagnóstico bioquímico de los trastornos de la biogénesis del peroxisoma: la β -oxidación peroxisomal, la α -oxidación peroxisomal y la biosíntesis de los éter fosfolípidos.

A partir de aquí, se han considerado los sustratos lipídicos que utilizan exclusivamente estas vías como una serie de marcadores de disfunción peroxisomal como son:

En la β -oxidación peroxisomal

- a) AGCML (ácidos grasos de cadena muy larga) como el ácido hexacosanoico (C26:0) que deriva de la dieta o de síntesis endógena.
- b) Ácido de cadena larga ramificado como el ácido pristánico, exclusivo de la dieta o producto de la α -oxidación del ácido fitánico.
- c) Precursores de los ácidos biliares DHCA (ácido 3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colestanoico) y THCA (ácido 3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-5 β -colestanoico) que dan lugar al ácido quenodeoxicólico y cólico tras un ciclo de β -oxidación.
- d) PUFAs (ácidos grasos poliinsaturados) como el ácido tetracosonoico (C24:6w3), que se transforma en ácido docosahexaenoico (C22:6w3) tras un ciclo de β -oxidación.

- e) Ácidos carboxílicos como el hexadecadioico procedente de la ω -oxidación del ácido palmítico, oxidado exclusivamente en el peroxisoma.

En la α -oxidación peroxisomal, el ácido fitánico debe ser oxidado por esta vía, debido a sus ramificaciones (grupos metilo) que no son aptos para la β -oxidación.

Por último, las enzimas responsables en los dos primeros pasos de la biosíntesis de los éter fosfolípidos y plasmalógenos se localizan exclusivamente en los peroxisomas (16).

Con estos marcadores en sangre se puede considerar la disfunción peroxisomal correspondiente tras un incremento de los AGCML, una disminución de plasmalógenos, un incremento de los ácidos fitánico y pristánico, un incremento de DHCA y THCA, un incremento del ácido piperólico, una excreción aumentada de los ácidos dicarboxílicos y los epoxiácidos en orina o una disminución de DHA (ácido docosahexaenoico).

A parte de estos marcadores, también resulta útil hacer un estudio celular en el que se pueda hacer un recuento de peroxisomas.

1.2. Acumulación de esfingolípidos: ceramidas

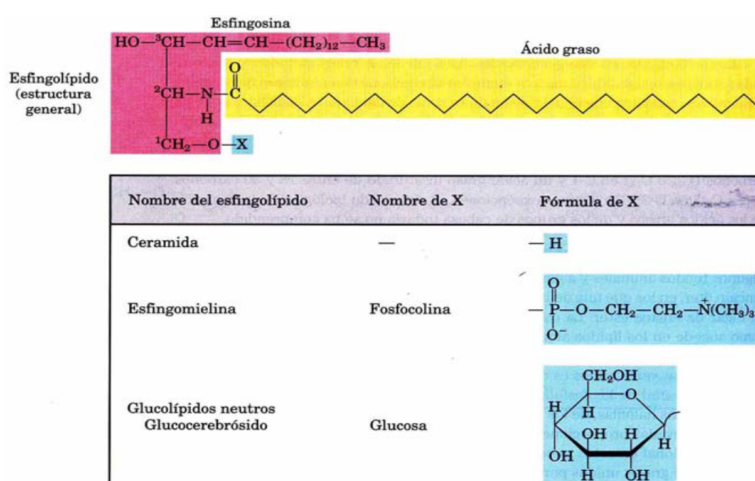


Figura 3. Estructura química general de los esfingolípidos. Cuando el radical X es un -H se forma la ceramida; cuando el radical X es fosfocolina (fosfato+colina) se forma la esfingomielina; cuando el radical X es un monosacárido u oligosacárido se forma un glucos esfingolípido (17).

Los esfingolípidos, que son componentes estructurales de la membrana plasmática, participan en procesos de señalización (están enriquecidos en las balsas lipídicas). Presentan carácter anfipático, y se subdividen en esfingomielinas y glucos esfingolípidos, moléculas implicadas en el síndrome metabólico y en la resistencia a la insulina.

A partir de las N-acil-esfingosinas y, después de la acción de las enzimas, esfingomielina sintasa o glucos esfingolípido sintasa, se forman las dos clases de esfingolípidos posibles.

Las N-acil-esfingosinas se consideran las moléculas principales en el metabolismo de esfingolípidos y es un precursor común a muchas otras especies. Se sintetiza de novo, o por hidrólisis de la esfingomielina de la membrana. También participan en la descomposición de los esfingolípidos.

Los cambios en la biosíntesis de estas moléculas, afectan a la composición y función de las membranas de las que forman parte. Así se encuentra afectado tanto el tráfico de lípidos como el metabolismo del colesterol. También, se ve afectada la comunicación y adhesión celular por una desregulación en la cantidad de esfingolípidos.

Se ha observado que resulta patológico el aumento de ceramidas, generando lipotoxicidad y daño metabólico en órganos claves en el desarrollo de resistencia a insulina y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). La hipótesis que explica la relación entre obesidad y DMT2, sugiere que el aumento de estos lípidos en el plasma y el escape de ellos desde el tejido adiposo a órganos ectópicos, dónde se acumulan y generan daño tisular en estos órganos metabólicamente relevantes en el control de la energía como el músculo esquelético, el hígado, las células β del páncreas, el miocardio y el cerebro (18)(19).

Las ceramidas son una de las especies de lípidos que generan un elevado daño lipotóxico a los tejidos. Funcionan como potentes moléculas de señalización en la inflamación, la detención del ciclo celular, la apoptosis y las vías de respuesta al choque térmico.

Provocan una disfunción metabólica por varios mecanismos:

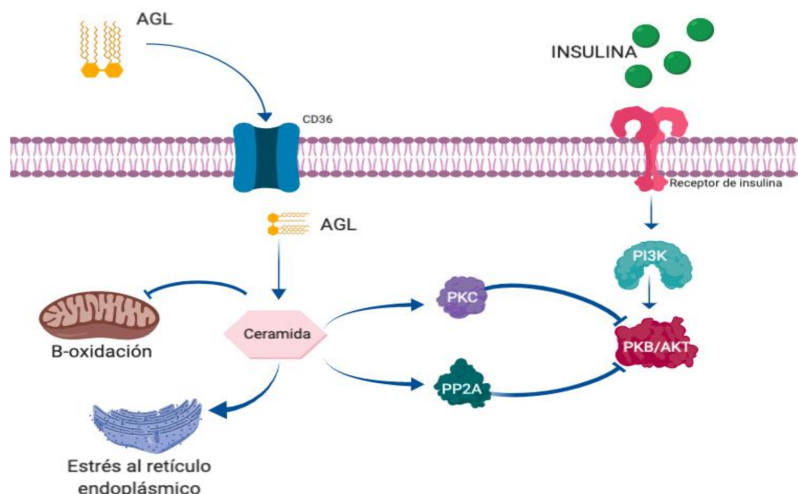


Figura 4. Esquema de ceramidas y disfunción metabólica. Inhiben la vía AKT/PKB a través de PP2A y PKCz. Inducen estrés en el RE, activan inflamación NLRP3 e inhiben la β -oxidación mitocondrial (18).

Inhiben la vía Akt/PKB a través de los intermediarios: proteína fosfatasa 2A (PP2A) y proteína quinasa C zeta (PKCz); generan estrés en el retículo endoplasmático (RE); inhiben la β -oxidación mitocondrial; y activan el inflammasoma NLRP3 (presente en macrófagos, monocitos, células dendríticas y neutrófilos. Es un complejo señalizador que activa la procaspasa-1 e induce el procesamiento de citoquinas inflamatorias) (20).

El desequilibrio de estas especies se ha detectado en enfermedades como el cáncer, el Alzheimer, la diabetes tipo 2, la esclerosis múltiple, las enfermedades cardiovasculares y la EHGNA (18)(21).

La longitud de la cadena del ácido graso de ceramidas también influye en su toxicidad, han cobrado especial importancia las especies de cadena larga como C16:0, C18:0, C18:1, C22:0, C24:0 y C24:1. Siendo las ceramidas con C18:0 esenciales para el desarrollo cerebral, mientras que las C22:0 y C24:0 modulan la función hepática.

Por ejemplo, en cuanto al grado de toxicidad, incubar células β del páncreas con ácidos grasos saturados de cadena larga y ceramidas, induce la apoptosis facilitando el desarrollo de diabetes.

Se ha conseguido demostrar que en humanos con sobrepeso y obesos existe una acumulación de ceramidas con C20 y C22, y ácidos grasos saturados de cadena larga en el músculo esquelético que correlaciona la presencia de diabetes mellitus.

Se ha registrado que en el músculo de obesos se elevan en un 76-83% de ceramidas con C16 respecto del porcentaje en personas delgadas.

Otros estudios han asociado a las especies C24 con resistencia a insulina y DMT2 (22).

También, se ha reproducido la acción lipotóxica en cultivo incubando células de músculo y miocitos de humano con acilcarnitinas o con el ácido palmítico saturado en la que se ve una disminución de la sensibilidad a insulina y la captura de glucosa (22).

A nivel farmacológico, se han observado resultados favorables con el empleo de estatinas. Es un tipo de fármaco muy utilizado en el control de los niveles de colesterol, ya que inhibe su síntesis, pero además, reduce los niveles de otros lípidos en la sangre, como son las ceramidas (23).

1.3. Localización intracelular: *especies, localización y concentración.*

El grado de daño lipotóxico depende mayormente de la especie de lípido acumulado y de la localización, además de la cantidad (18).

En humanos y modelos animales obesos, se ha estudiado que el incremento de triglicéridos, ceramidas y ácidos grasos saturados en plasma se correlaciona con defectos en la homeostasis energética y susceptibilidad a la muerte celular (24).

En el caso de los hepatocitos, la constante exposición a metabolitos lipídicos potencialmente tóxicos como ácidos grasos, ácido fosfatídico, ácido lisofosfatídico, ceramidas y diacilgliceroles (DAGs), pueden dar lugar a efectos lipotóxicos que causan estrés en el RE, inflamación, apoptosis, necrosis y una serie de características histopatológicas propias de la esteatohepatitis.

A nivel de miocito, hay una fuerte relación entre la acumulación de acilcarnitinas, ceramidas y diacilglicéridos con resistencia a insulina muscular. Actúan activando la PKC e interfiriendo en la señalización de insulina, como se ha comentado anteriormente. A su vez, el acúmulo de ceramidas en el músculo genera ROS (especies reactivas de O_2) en la mitocondria y la apoptosis (22)(25).

El ácido palmítico provoca estrés de RE en células pancreáticas, células hepáticas, preadipocitos y en células de ovario. Este ácido graso se incorpora rápidamente en fosfolípidos, diacilglicéridos y triglicéridos, acumulándose en el RE y alterando la estructura e integridad de este orgánulo (26).

También el acúmulo de triglicéridos enriquecidos en ácido palmítico genera cardioliopotoxicidad asociada a fibrosis cardíaca e hipertrofia (27).

El exceso de ceramidas en plasma se relaciona con riesgo de enfermedad cardiovascular, con excepción de la ceramida C22:0, que tiene carácter protector, y que en obesos se ve disminuida (27).

Además, la lipotoxicidad también se ha observado en el SNC habiendo sido observado en diferentes enfermedades neurodegenerativas (18).

2. Mecanismo a nivel molecular

2.1. Vía de señalización de la insulina

La insulina es la principal responsable de controlar la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes celulares; aumentando la captación de glucosa en sangre, promoviendo la conversión de glucosa a glucógeno y triglicéridos en el músculo y tejido adiposo, e inhibe a su vez la degradación de la glucosa. En el hígado, se encarga de inhibir la gluconeogénesis, glucogenólisis y la cetogénesis. En el músculo promueve la síntesis de proteínas principalmente. Esta molécula tiene un papel relevante en el corazón, ya que regula la contractilidad cardíaca, el tono vascular y el metabolismo de los lípidos, la glucosa y proteínas. Además, tiene un papel neuromodulador muy importante y en el cerebro se han identificado receptores de insulina y diversas vías de señalización asociadas a ella (28).

La insulina inicia su acción biológica al unirse a su receptor (RI) ubicado en la membrana plasmática. Este receptor presenta actividad intrínseca tirosina quinasa. Es un heterotetrámero formado por dos subunidades α (que se encuentran fuera de la membrana celular) y dos subunidades β unidas por puentes disulfuro (con una porción extracelular, otra transmembrana y otra citosólica con la actividad tirosina quinasa, las tres son reguladoras). El ligando, en este caso la insulina, se une a cada subunidad α generando cambios conformacionales e induciendo la activación de la subunidad catalítica (con actividad tirosina quinasa) y la autofosforilación de los residuos de tirosina (tyr) de las regiones citosólicas de la subunidad β . Estas tyr fosforiladas sirven de puntos de anclaje para proteínas adaptadoras de tipo IRS, que organizan la formación de complejos moleculares que desencadenan las diferentes cascadas de señalización intracelular. En concreto, dos vías principales de transducción: la vía del fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas). La vía PI3K es la principal responsable de activar la proteína Akt que tiene múltiples blancos moleculares muy importantes para la regulación de la homeostasis de la glucosa. Con especial interés en la estimulación de la translocación de los receptores GLUT-4 a la membrana plasmática permitiendo así la captación de glucosa por las células insulino dependientes (28)(29).

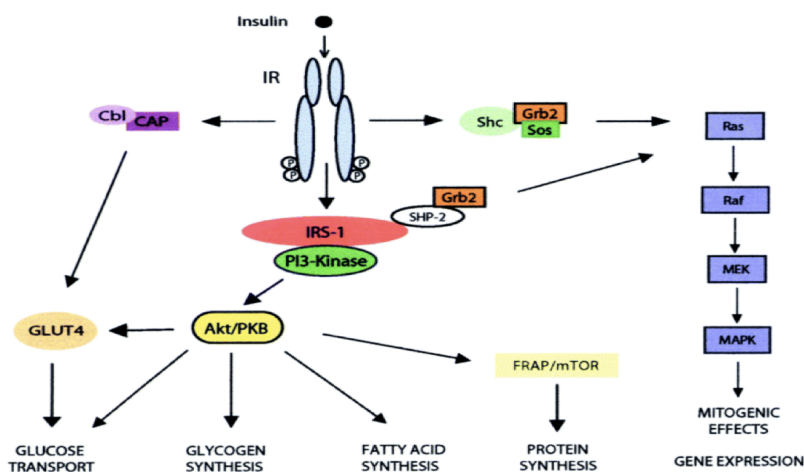


Figura 5. Vía de señalización de la insulina. El receptor de insulina recluta a una proteína adaptadora IRS que desencadena diferentes vías de señalización intracelular, en concreto la PI3-K y la ruta de las MAP kinasas (30).

En sujetos obesos el estado de inflamación crónica es debido al aumento de macrófagos infiltrados en el tejido adiposo que promueven la secreción de diferentes factores mediadores de la inflamación que son importantes a tener en cuenta.

A parte de la inflamación generada, estos factores pueden inducir resistencia a la insulina porque promueven la fosforilación en Ser de IRS, la expresión de SOCS-3 (proteína supresora de la señalización por citocinas-3), la producción de citocinas proinflamatorias y ceramidas, y la disminución de la expresión de GLUT-4 y el transporte de glucosa (28).

A su vez, la resistencia a la insulina presenta consecuencias clínicas como el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, DMT2 y cáncer, entre otras.

2.2. A nivel mitocondrial

Como se ha comentado con anterioridad, este organelo celular tiene un papel crucial en el metabolismo energético ya que proporciona la mayor parte de la energía en forma de ATP a partir de moléculas orgánicas que son oxidadas en presencia de oxígeno. Por ello, últimamente se asocia la disfunción mitocondrial a la resistencia a la insulina.

Cuando existe una “disfunción” mitocondrial (el término no está del todo aclarado por los diferentes expertos), debido a una disminución de la fosforilación oxidativa en general, se promueve una disminución en la oxidación de sustratos (lípidos y carbohidratos). También se asocia esta pérdida de función a una disminución en la biogénesis de mitocondrias.

Este hecho genera que se acumulen ácidos grasos libres (AGL) y lípidos que favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina (28).

La acumulación de AGL se acompaña de un incremento en los niveles de diacilglicerol (DAG) y ceramidas, que inhiben la señal de la insulina. El DAG activa la PKC (proteína encargada de inhibir fosforilando al RI), y las ceramidas, regulan negativamente la activación de la Akt siendo desfosforilada a través de la PP2A (28)(29).

Por otro lado, la disminución de la oxidación de lípidos genera ROS, que provoca estrés oxidativo y genera daño a nivel mitocondrial y celular, dando lugar a mitofagia o apoptosis. Este hecho también disminuye la oxidación de sustratos y promueve de nuevo la acumulación de lípidos. Las ROS también están involucradas en la activación de quinasas de Ser/Thr como IKK- β , JNK (c-Jun N-terminal quinasa) y PKC, que fosforilan en Ser las proteínas IRS y de nuevo contribuyen a la resistencia a la insulina.

Aunque a día de hoy hay cierta controversia en cuanto a si la disfunción mitocondrial es resultado de la resistencia a la insulina o viceversa (31).

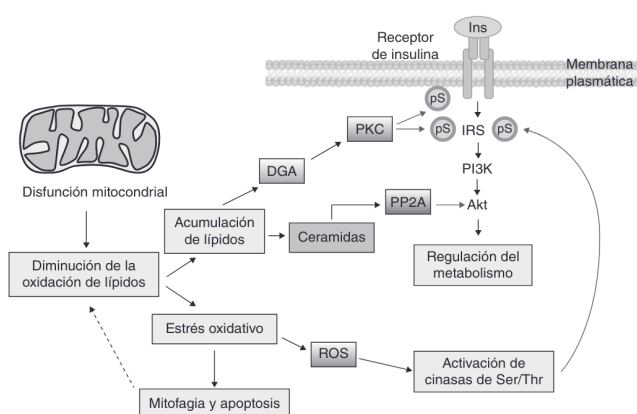


Figura 6. Esquema de la disfunción mitocondrial y su relación con la resistencia a la insulina. La oxidación de lípidos por una disfunción mitocondrial genera por un lado acumulación de lípidos como DAG que activa la PKC que fosforila e inhibe el receptor de insulina y ceramidas que activan la PP2A e inhiben Akt. También se generan ROS por estrés oxidativo que activan quinasas de serina y treonina que a su vez fosforilan e inhiben de nuevo las proteínas IRS contribuyendo de esta manera a la resistencia a la insulina (28).

2.3. Alteración en la regulación derivada de la unión lípido-proteína

Existen diferentes trabajos enfocados a la identificación de nuevos motivos de unión a esfingolípidos en proteínas de membrana.

Los esfingolípidos bioactivos son el segundo grupo más abundante de lípidos de membrana, junto con el colesterol, forman las llamadas balsas lipídicas que regulan la función de las proteínas de membrana y participan en la transducción de señales, así como en procesos de comunicación celular (32)(33).

Se ha demostrado que el metabolismo de los esfingolípidos afecta a la organización y a la dinámica de la membrana, así como al transporte vesicular. Pueden desplazar e interferir en la unión de lípidos a proteínas, desencadenando alteraciones en la regulación y/o translocación de proteínas.

Los esfingolípidos pueden modular la función de las proteínas de varias maneras. Por un lado, pueden funcionar tanto como ligandos para diferentes receptores de la membrana plasmática e iniciar cascadas de señalización intracelular, la esfingosina-1-fosfato (S1P) generada en el interior celular puede promover la proliferación celular e inhibir la apoptosis, como una molécula autocrina y/o paracrina (generando una señalización de dentro hacia fuera de la célula) y puede interactuar con receptores heptaespanina asociados a proteínas G que actúan en una amplia variedad de procesos celulares. Así mismo, pueden funcionar como moduladores de enzimas. Y por último, pueden actuar como moduladores de conjuntos de proteínas (34).

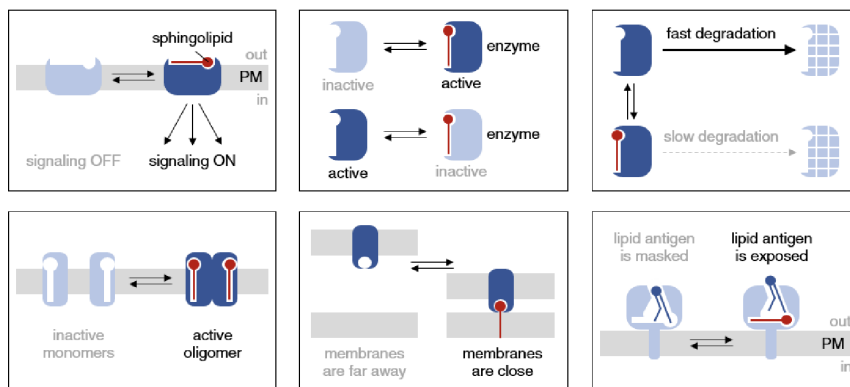


Figura 7. Esfingolípidos como moduladores directos de la función proteica: a) Ligando de receptor de membrana, b) Activador e inhibidor de enzimas, c) Su interacción con la proteína ralentiza su degradación, d) Activador de oligómeros, e) Genera un cambio conformacional que provoca el acercamiento de membrana, f) Expone el antígeno (34).

Existen una serie de dominios de membrana especializados que están enriquecidos en especies lipídicas como los esfingolípidos. Estos dominios se sospecha que pueden ser importantes en la regulación de la función de los receptores de membrana (30).

Por ejemplo, los dominios PH o de homología con pleckstrina y que ligan fosfolípidos de inositol para proceder a su hidrólisis, se encuentran en proteínas que se acumulan en zonas de membrana ricas en estos lípidos y que están implicadas en el inicio de otra ruta de transducción de señal (como la PI3-quinasa). Los esfingolípidos son capaces de coadyuvar pero también de competir en la activación de estos dominios que están presentes en muchas proteínas. Generando de esta manera una posible desregulación en la correcta función de esas proteínas (33).

2.4. Alteración de los niveles de glicerofosfolípidos

Los glicerofosfolípidos constituyen los principales componentes de las membranas biológicas, y su contenido varía en función del tipo celular y orgánulo. Los DAGs son precursores de la síntesis de novo de estas moléculas. Se ha observado que las ceramidas y otros esfingolípidos condicionan los niveles de glicerofosfolípidos interfiriendo en su biosíntesis o en la actividad de las fosfolipasas A2, C y D (33).

2.5. Base genética (GWAS)

Se denomina GWAS a los estudios de asociación del genoma completo. Actualmente resulta una herramienta muy útil para estudiar genes que están involucrados en enfermedades complejas. Se llevan a cabo intentando detectar una asociación entre la frecuencia génica o alélica de tipo SNPs (polimorfismos de un único nucleótido) distribuidos en el genoma y la manifestación fenotípica o la enfermedad en cuestión. Estos estudios no requieren una hipótesis previa, y por ello se considera su potencial a la hora de descubrir nuevos genes que no se han detectado anteriormente. Aunque resulta ser una herramienta muy exitosa, también presenta algunas limitaciones (35).

En la búsqueda de alteraciones en genes de la vía de síntesis de ceramidas, se ha detectado una variante rara específica de ascendencia hispana, la L175Q, Δ 4-desaturasa del esfingolípidio 1 (DEGS1) que es una enzima que participa en el paso de dihidroceramida a ceramida. Esta variante L175Q resulta en una pérdida parcial de la función del gen DEGS1. El efecto de esta variante es más influyente en la ruta de síntesis de ceramidas de novo, pero también se le asocia con la disminución de dihexilceramidas totales, dihexilceramida 16:0, trihexilceramida 16:0 y gangliósido GM₃ 18:0 en la ruta de glucoesfingolípidos, y esfingomielina 34:1 en la ruta de esfingomielina (36).

También se ha descubierto un polimorfismo del gen DEGS2 en pacientes con enfermedad arterial coronaria a los que se les asocia un mayor riesgo de sufrir un paro cardíaco repentino (37).

Este tipo de descubrimientos puede contribuir a comprender mejor los trastornos del metabolismo relacionados con la síntesis de ceramidas y es útil para encontrar dianas farmacológicas en esta vía (38)(39).

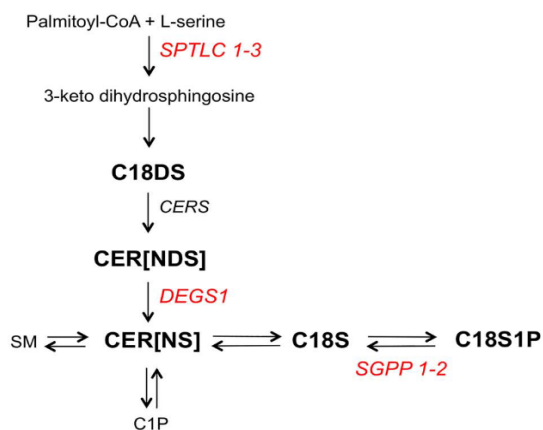


Figura 8. Gráfica de ruta de síntesis de ceramidas. A partir de palmitoil-CoA y L-serina con la enzima serina palmitoil transferasa 1-3 (SPTLC1-3) para dar 3-cetodihidroesfingosina. A través de la ceramida sintasa (CERS) se forma dihidroceramida (CER[NDS]), que a través de la enzima Δ 4-desaturasa (DEGS1) da lugar a ceramidas (35).

3. Cambios cualitativos

3.1. Deoxiesfingolípidos

Se ha descubierto una clase de esfingolípidos atípicos que se generan por medio de la enzima serin palmitoiltransferasa (SPT) que en lugar de utilizar como de normal la L-serina en la reacción de condensación con palmitoil-CoA, utiliza L-alanina y de esta manera forma los 1-deoxiesfingolípidos, se les denominan esfingolípidos “sin cabeza”. Estas moléculas no se pueden convertir en esfingolípidos complejos ni pueden ser degradados en las rutas catabólicas canónicas (40)(41).

La SPT se desvía utilizando la L-alanina por varios motivos, por un lado, puede deberse a mutaciones puntuales en el gen SPTL, por otro por agotamiento de L-serina.

Se ha demostrado que este aumento en los niveles de 1-deoxiesfingolípidos en plasma está relacionado con sujetos con síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 (además de una complicación de la diabetes como es la polineuropatía sensitivomotoral) y con la neuropatía sensitiva hereditaria de tipo 1 (HSAN1). Se sabe que varias mutaciones missense en los genes SPTL1 y SPTL2 de la SPT causan la neuropatía sensorial y la neuropatía sensitiva hereditaria de tipo 1 (41)(42).

Se ha observado que en estudios con modelos animales con neuropatías, así como con modelos de ratas en los que se ha inducido diabetes con estreptozotocina, al ser suplementados con L-serina se reducían los niveles plasmáticos de 1-deoxiesfingolípidos y se mejoraba la sensibilidad mecánica. Este último hecho, refuerza la hipótesis de la relación que presentan estas especies con las diferentes patologías mencionadas en el párrafo anterior (42).

Resulta interesante que se han realizado ensayos con una base sintética 1-desoxi-esfingoide cuyo nombre es Enigmol, en los que se mostró supresión tumoral con baja toxicidad al ser administrados en ratones con cáncer de colon y próstata. Al no presentar el grupo 1-hidroxilo, es una molécula capaz de escapar de la fosforilación y la degradación, y aparecer en la sangre y los tejidos (42).

3.2. DAG

Los diacilgliceroles (DAGs) son otra de las especies lipotóxicas más estudiadas. Antes de nada hay que mencionar que a concentraciones fisiológicas actúa como segundo mensajero al hidrolizarse su precursor, el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato en la membrana, por la actividad de la fosfolipasa C (PLC). Es un segundo mensajero que regula gran variedad de vías metabólicas mediante la activación de la proteína quinasa C (PKC), en especial el estereoisómero 1,2-diacilglicerol. El DAG actúa inhibiendo la vía de señalización de la insulina fosforilando a IRS-1 en tejidos periféricos como el músculo o el hígado. Está involucrado en el metabolismo del Ca^{2+} , en la bioenergética mitocondrial y en la respuesta inflamatoria de varias vías de transducción de señales como NF- κ B (factor nuclear kappa B) y MAPK (proteína quinasa de activación mitogénica) (30)(39).

La acumulación de sn-1,2-DAG en la membrana plasmática activa la proteína quinasa C- ϵ (PKC ϵ). Esta quinasa activada, fosforila el receptor de insulina (RI) en Thr1160 y esto perjudica la autofosforilación y activación de la quinasa del RI (IRK) y la posterior activación de los eventos de señalización aguas abajo.

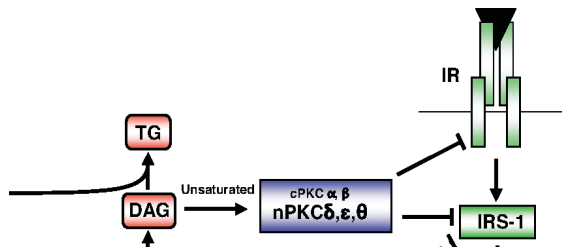


Figura 9. El exceso de lípidos conduce a la generación de distintos mediadores intracelulares de resistencia a la insulina. En este caso, las especies de DAG derivadas de ácidos grasos insaturados favorecen la activación de PKCε e inhibición a nivel del receptor de insulina (RI) o IRS-1 (43).

Existe todavía mucha incertidumbre sobre la patogénesis de la resistencia a la insulina. Pero sí hay estudios con ratones que sugieren que se desencadena la activación de la vía PKCε en ratas alimentadas con dietas altas en grasas a corto plazo debido a la acumulación de sn-1,2-DAG como se ha comentado con anterioridad. Por este motivo, esta vía puede ser la principal encargada de alterar la señalización de la insulina en la sobrenutrición. (44)(45)

También se ha visto que una mutación de la Thr1160, residuo que es fosforilado fisiológicamente por la PKCε en el hígado, por una alanina, protege al RI de este hecho y preserva la señalización y la sensibilidad de la insulina hepática correctamente en ratones sobrealimentados con dietas altas en grasas (45).

3.3. Fosfolípidos

En cuanto a los fosfolípidos, la fosfatidiletanolamina (PE) es el fosfolípido más abundante en la cara interna de la membrana celular. Se encarga de procesos esenciales como la señalización celular, la fisión y la fusión de membrana, la autofagia y la regulación de la glucosa, de los lípidos y el metabolismo energético sistémico. La desregulación en el metabolismo de estos fosfolípidos está relacionada con la obesidad, la diabetes y la EHGNA.

La Pcyt2 (fosfoetanolamina citidilyltransferasa) es la enzima encargada de la velocidad de síntesis de novo de la PE. La delección homocigota de esta enzima es embrionariamente letal. Si se delecciona en ratones de forma heterocigota (Pcyt2^{+/-}), disminuye la actividad enzimática y la producción de PE y a su vez, en la respuesta homeostática, se reduce la rotación de PE para preservar los niveles totales de PE (46). A su vez, como mecanismo compensatorio, los ratones Pcyt2^{+/-}, muestran mecanismos metabólicos compensatorios y desarrollan obesidad, resistencia a la insulina, desregulación de la homeostasis lipídica, daño hepático, inflamación y fibrosis.

Se ha visto que tanto los niveles totales de PE como la relación de PE y fosfatidilcolina (PC) dentro del músculo esquelético se relacionan con la sensibilidad a la insulina en los seres humanos (46).

La oxidación de fosfolípidos es un determinante en la lipotoxicidad. Son moléculas altamente oxidables. En especial, los grupos más susceptibles de esta oxidación son los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) presentes en posición sn-2 del fosfolípido, también son susceptibles los enlaces viniléter de los plasmalógenos, un tipo de fosfolípido que suele presentar este tipo de enlace (viniléter) en posición sn-1 en lugar de un enlace éster.

En su mayoría, los fosfolípidos oxidados se generan a partir de glicerofosfolípidos insaturados que son sometidos a estrés oxidativo. Las moléculas oxidantes son las que marcan las características bioquímicas que determinan la lipotoxicidad, pueden ser tanto de origen endógeno (debido al resultado de la respiración celular y metabolismo) como de origen exógeno. También puede ocurrir una oxidación enzimática de fosfolípidos a través de la enzima lipooxigenasa (LOX) (33).

El proceso de peroxidación lipídica representa un mecanismo de daño tisular por envejecimiento y enfermedades asociadas. Este fenómeno define el daño oxidativo de los lípidos (47). Mediante este proceso, los radicales libres retienen los electrones de los ácidos grasos y generan intermediarios lipídicos reactivos que continúan la cadena de daño oxidativo. Los productos finales de esta peroxidación lipídica son malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxiacetonilqueno (HNE). Estos productos activan vías de señalización de muerte celular. Además se produce un aumento de ROS (especies reactivas de O_2) debido al bloqueo de la β -oxidación que lleva a cabo la mitocondria, generada por el aumento de ácidos grasos no metabolizados en el citosol (48).

Los productos generados por la peroxidación lipídica son aldehídos reactivos (que se forman a partir de la interacción del O_2 y H_2O_2 junto con los dobles enlaces de los PUFAs). Son sustancias que tienen una vida media mayor y por ello, aumenta más el daño oxidativo que producen (48). Tanto el MDA como el HNE sirven como marcadores de daño oxidativo (48).

Los fosfolípidos oxidados se asocian a un incremento en los niveles de LDL oxidado, a la presencia de dislipidemia e hiperglicemia, y por lo tanto a riesgo cardiovascular y aterogénesis. También se ha relacionado con ciertos desórdenes neurológicos y otras patologías del sistema inmune (33)(49).

4. Lipotoxicidad en la modificación lípido-proteína

Tanto en los órganos que se ven más dañados en las enfermedades metabólicas (el hígado, el páncreas, el tejido adiposo, los vasos sanguíneos y el corazón) como en el cuerpo, están involucradas un gran número de proteínas y de modificaciones post traduccionales como la fosforilación, metilación, acetilación, palmitoilación, etc. Por este motivo, los cambios anormales de estas modificaciones pueden hacer progresar las diferentes enfermedades metabólicas.

Este apartado se centra en modificaciones en las que intervienen los lípidos. La interacción lípido-proteína es un mecanismo esencial que permite que las proteínas se desvíen de los orgánulos y la membrana para alterar la estructura, la actividad y la función.

La palmitoilación junto con la miristoilación y la prenilación son los tres tipos principales de lipidación en los que se da una unión covalente de lípidos a proteínas. Se producen por enlaces tioéster de varios ácidos grasos, el palmitato, el ácido mirístico, el ácido esteárico, el ácido octanoico y el colesterol.

La palmitoilación se define como el proceso en que se adhiere el palmitato a residuos de cisteína de la proteína mediante enlace tioéster en una unión reversible. La miristoilación, es una acilación de ácidos grasos catalizada por una NMT (N-miristoil transferasa) que agrega un grupo miristoilo a un residuo de glicina amino terminal de la proteína. Es irreversible. Por último la prenilación, que incluye dos formas: la farnesilación, catalizada por la farnesil transferasa que enlaza un pirofosfato de farnesilo (FPP) de 15 carbonos en la

proteína y la geranilación, catalizada por la geranilgeranil transferasa, en la que se fija un pirofosfato de geranilgeranilo (GGPP) de 20 carbonos (50).

4.1. La modificación lipídica en las diferentes enfermedades asociadas al síndrome metabólico.

Existen ensayos que han indicado el papel clave de la palmitoilación en enfermedades neurológicas, cánceres y trastornos metabólicos.

Una desregulación en la miristoilación de proteínas se asocia al desarrollo de cáncer, enfermedades neurológicas, infecciones virales y bacterianas y trastornos metabólicos.

Fallos en la prenilación se observan en patogénesis de tumores, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades óseas y enfermedades cardiometabólicas (50).

Los siguientes párrafos se centran en las modificaciones lipídicas, en concreto de estas tres mencionadas y su implicación en las diferentes enfermedades asociadas como la diabetes, la obesidad y la enfermedad de hígado graso.

4.1.1. Palmitoilación

Esta modificación, que en la diabetes falla, está implicada en la función metabólica de las células β de los islotes. Existe un gen ARL15 que se encuentra en el Golgi y que es dependiente de palmitoilación para secretar insulina en las células β . La palmitoilación de la fosfatidilinositol 4-quinasa II- α contribuye a una correcta señalización de la insulina.

En la obesidad, todavía no hay evidencias claras sobre la relación de este marcaje de palmitoilación.

En la EHGA, se evita la acumulación de lípidos al suprimir la palmitoilación de FAT/CD36 que promueve el cambio de localización de este complejo (50).

Además, una desregulación de la palmitoilación puede causar una formación anormal de células espumosas relacionadas con lesiones iniciales de la aterosclerosis.

4.1.2. Miristoilación

Los efectos de la NMT en la diabetes no terminan de estar del todo claros.

Se ha visto que afecta a la obesidad en ratones y humanos. Los ácidos grasos saturados activan la quinasa N-terminal de JNK alterando la distribución de la membrana de c-Src, que es una proteína miristoilada.

La N-miristoilación es necesaria para la acilación de eNOS en el Golgi y es vital para la actividad de esta enzima. La disfunción de eNOs genera radicales superóxido en lugar de NO que conducirá a la disfunción endotelial y aterosclerosis (50).

4.1.3. Prenilación

En relación a la diabetes, se sabe que el ácido mevalónico que es precursor para la biosíntesis de FPP y GGPP, es inhibido por las estatinas (inhibidores de la reductasa HMG-CoA) y esto genera el derribo de la subunidad FTasa- β que suprime la liberación de insulina.

La enzima geranilgeranil difosfato sintasa de mamíferos cataliza la síntesis de fracciones isoprenoides para la isoprenilación de proteínas y cuya expresión está regulada en la obesidad y la adipogénesis.

En los pacientes con EHGNA se detectó una expresión elevada de la geranilgeranil difosfato sintasa, rompiendo el equilibrio entre la farnesilación de proteínas y la geranilación (50).

La prenilación de proteínas también está implicada en la aterosclerosis a través de la regulación del metabolismo de los lípidos, la proliferación de células musculares lisas y la inflamación de los macrófagos (50).

Sería interesante seguir explorando la lipidación en el metabolismo lipídico para conocer y descubrir nuevas perspectivas sobre la regulación de la dislipidemia.

5. Tratamientos novedosos que evitan o tratan la lipotoxicidad o sus consecuencias.

Recientemente se han encontrado algunos compuestos naturales derivados de plantas que muestran ser prometedores en el tratamiento de la EHGNA. Compuestos como la naringenina, la silimarina, la antocianina, la betaína y la serpentina tienen un potencial para el tratamiento de esta enfermedad, pero no se han podido comprobar en ensayos clínicos por lo que su uso clínico es limitado. También se han encontrado compuestos naturales como la rutina, el kaempferol, el licopeno, la quercetina, el ácido cafeico, la curcumina, el ginsenosido Rg1 y la paeoniflorina que tienen una baja disponibilidad oral y por lo tanto es necesario investigar sobre cuál es la mejor forma de administración y los efectos exactos (51).

Otro estudio ha demostrado la efectividad del ácido bempedoico como terapia efectiva frente al hígado graso y el riesgo cardiovascular. Su mecanismo de acción resulta en la activación de PPAR α (receptor activado por proliferadores peroxisómicos tipo alfa), que regula la transcripción de genes relacionados con el metabolismo lipídico y glucídico, además de con la inflamación (52).

Otro compuesto que va dirigido a activar la termogénesis en el tejido adiposo marrón es la quercetina (hecho que es favorable para diversos fenotipos patológicos), suplemento que ayuda a prevenir la obesidad en dietas altas en grasa. Ayuda a reducir el peso y disminuye el colesterol total en el plasma. Además modula las características del tejido adiposo blanco para producir adipocitos marrones. Se ven aumentados los genes de termogénesis como la UCP1 (proteína de desacoplamiento 1), el PGC1 α (coactivador del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas 1 α), y el factor transcripcional mitocondrial A (mtTFA) (53).

Una estrategia que se sigue para tratar la cardiomiopatía diabética es inhibir las dianas de la activación del inflasoma NLRP3, inhibir directamente NLRP3 y el bloqueo selectivo de las citocinas inflamatorias que derivan de este inflasoma. Aunque, hay que ampliar los estudios sobre fármacos que vayan dirigidos al inflasoma NLRP3, y evaluar su seguridad (54).

En lo que al tratamiento del colesterol alto respecta, ha costado en torno a 50 años aprobar las estatinas. Han sido necesarios diversos estudios y datos consistentes para ello, los cuales, han sido clave para poder tratar la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Las estatinas actúan disminuyendo la síntesis endógena de colesterol porque son inhibidores competitivos de la enzima HMG-CoA (hidroximetilglutaril-coenzima A) reductasa, que es limitante en la biosíntesis de colesterol. También existe alguna evidencia de su efecto disminuyendo ceramidas. Este hecho da pie a preguntarse si fármacos capaces de

disminuir las ceramidas pueden tener el mismo valor que las estatinas a día de hoy, ya que la hiperceramidemia se asocia a la progresión de enfermedades cardiometabólicas (enfermedad cardíaca y diabetes) y a la mortalidad. En ratones hay alguna evidencia del poder favorable que muestran los disminuidores de ceramidas en mitigar la gravedad de la enfermedad cardiometabólica (55).

CONCLUSIONES

- Conforme van aumentando los AGL se va aumentando la captación y oxidación de lípidos, pero llega un umbral en el que es tan elevado, que se inhibe esta captación y oxidación. Las especies más implicadas en la lipotoxicidad son los esfingolípidos y ceramidas, los fosfolípidos oxidados, los diacilgliceroles y ácidos grasos de cadena muy larga y cadena larga.
- Las especies lipídicas tóxicas disminuyen la sensibilidad del receptor de insulina a su ligando, la insulina.
- No solo se asocia los cambios cuantitativos de las especies lipídicas a la lipotoxicidad sino también a cambios cualitativos y cambios en la localización.
- La obesidad se asocia a la lipotoxicidad, pero también puede existir lipotoxicidad en personas con normopeso. Por ello, es importante tener marcadores que nos indiquen la existencia de estos lípidos que se manifiestan como tóxicos.
- Hay una gran influencia de los lípidos en las diferentes vías de transducción de señal donde participan proteínas
- La disfunción mitocondrial y peroxisomal está implicada en la generación de especies lipídicas anómalas.
- Destacar por lo tanto que el término lipotoxicidad se asocia a una activación de estrés en el RE, una disfunción mitocondrial e inflamación en tejidos implicados en la homeostasis metabólica.
- De manera que vayan avanzando los medios para estudiar las sustancias lipídicas así como sus diferentes interacciones in vivo, se conseguirá una mayor prevención y mejores tratamientos para combatir las diferentes enfermedades del síndrome metabólico.

CONCLUSIONS

- As FFA increases, lipid uptake and oxidation increases, but there comes a threshold at which it is so high that uptake and oxidation are inhibited. The species most implicated in lipotoxicity are sphingolipids and ceramides, oxidised phospholipids, diacylglycerols and very-long-chain and long-chain fatty acids.
- Toxic lipid species decrease the sensitivity of the insulin receptor to its ligand, insulin.
- Not only quantitative changes in lipid species are associated with lipotoxicity but also qualitative changes and changes in localisation.
- Obesity is associated with lipotoxicity, but lipotoxicity can also exist in normal-weight people. For this reason, it is important to have markers that indicate the existence of these lipids that manifest themselves as toxic.
- There is a strong influence of lipids on the different signal transduction pathways involving proteins.
- Mitochondrial and peroxisomal dysfunction is implicated in the generation of abnormal lipid species.
- Therefore, the term lipotoxicity is associated with ER stress activation, mitochondrial dysfunction and inflammation in tissues involved in metabolic homeostasis.
- With the development of the lipid substances study as well as their different interactions in vivo, it will get more prevention and better treatments to combat the different diseases of the metabolic syndrome will be achieved.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robles L, Carlos J. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. An Fac Med. octubre de 2013;74(4):315-20.
2. Gonzalez García, I. Regulación central del balance energético por ceramidas y estrés de RE [Internet]. [Santiago de Compostela]: Universidade de Santiago de Compostela; 2018. Disponible en: file:///Users/anicalvo/Downloads/rep_1557-1.pdf
3. Regulación central del balance energético por ceramidas y estrés de RE [Internet]. [citado 12 de marzo de 2023]. Disponible en: https://minerva.usc.es/xmlui/bitstream/handle/10347/16693/rep_1557.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. A. Vidal-Puig, Rodriguez Cuenca, S. Lipotoxicidad, obesidad y enfermedades metabólicas | Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular | SEEBM [Internet]. [citado 18 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://revista.sebbm.es/articulo.php?id=322&url=lipotoxicidad-obesidad-y-enfermedades-metabolicas>
5. Clavel-Pérez PI, Contreras-García IJ, Vázquez-Macías JF, Hernández-Rosas G, Phillips-Farfán BV, Carvajal K. Nuevos modelos de síndrome metabólico, obesidad y diabetes tipo 2 en invertebrados, peces y anfibios. 8 de noviembre de 2022;12(2):65-76.
6. Gómez Alegría C, Clavijo A, Gómez-Camargo D. Adipogénesis in vitro de células 3t3-L1. Rev Med Fac Med ISSN 0121-5256 Vol 15 N° 2 2007 Pags 170-176. 1 de enero de 2007;15.
7. La lipidómica, una nueva herramienta al servicio de la salud. [Internet]. [citado 8 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-medica-bilbao-316-pdf-S0304485806745346>
8. Funai K, Summers SA, Rutter J. Reign in the membrane: How common lipids govern mitochondrial function. Curr Opin Cell Biol. abril de 2020;63:162-73.
9. Han X. Lipidomics for studying metabolism. Nat Rev Endocrinol. noviembre de 2016;12(11):668-79.
10. Fernandez vega, Alejandro. Caracterización de nuevas rutas reguladoras del metabolismo lipídico en adipocitos. Alteraciones en obesidad [Internet]. Universidad de Córdoba (ESP); Disponible en: <file:///Users/anicalvo/Downloads/2020000002162-1.pdf>
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 29 de marzo de 2021;372:n71.
12. La célula. 6. Peroxisomas. Atlas de Histología Vegetal y Animal [Internet]. [citado 22 de julio de 2023]. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/6-peroxisomas.php>
13. González DTR. Las enfermedades mitocondriales: un reto para las ciencias médicas.
14. Sánchez-González C, Nuevo-Tapióles C, Herrero Martín JC, Pereira MP, Serrano Sanz S, Ramírez De Molina A, et al. Dysfunctional oxidative phosphorylation shunts branched-chain amino acid catabolism onto lipogenesis in skeletal muscle. EMBO J. 15 de julio de 2020;39(14):e103812.
15. CNIC [Internet]. [citado 12 de agosto de 2023]. Evolución y enfermedad: cómo se generan las variantes genéticas en los tRNAs y su influencia en la aparición de las patologías mitocondriales. Disponible en: <https://www.cnic.es/es/noticias/evolucion-enfermedad-como-se-generan-variantes-geneticas-trnas-su-influencia-aparicion>
16. Protocolos-de-diagnóstico-y-tratamiento-de-los-Errores-Congénitos-del-Metabolismo-2018.pdf [Internet]. [citado 22 de julio de 2023]. Disponible en: <http://familiasga.com/wp-content/uploads/2019/08/Protocolos-de-diagn%C3%B3stico-y-tratamiento-de-los-Errores-Cong%C3%A9nitos-del-Metabolismo-2018.pdf#page=234>
17. Nelson, D.L, Cox, M.M. Lehninger Principios de Bioquímica. 4ª. Omega;
18. Evaluación del efecto de la ceramida C24:0 sobre la resistencia a la insulina, la función mitocondrial y el estrés del retículo endoplasmático en modelos in vivo e in vitro.
19. Caracterización de nuevas rutas reguladoras del metabolismo lipídico en adipocitos.Alteraciones en obesidad.pdf [Internet]. [citado 30 de julio de 2023]. Disponible en: <https://helvia.uco.es/xmlui/bitstream/handle/10396/20748/2020000002162.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

20. Suárez R, Buelvas N. El inflammasoma: mecanismos de activación. *Investig Clínica*. marzo de 2015;56(1):074-99.
21. Hernández-Bello F, Franco M, Pérez-Méndez Ó, Donis-Maturano L, Zarco-Olivera G, Bautista-Pérez R, et al. Metabolismo de los esfingolípidos y su relación con las enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas. *Arch Cardiol México*. marzo de 2023;93(1):88-95.
22. Evaluación del efecto de la ceramida C24:0 sobre la resistencia a la insulina, la función mitocondrial y el estrés del RE en modelos in vivo e in vitro.pdf [Internet]. [citado 30 de julio de 2023]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/287660443.pdf>
23. Tippetts TS, Holland WL, Summers SA. Cholesterol – the devil you know; ceramide – the devil you don't. *Trends Pharmacol Sci*. diciembre de 2021;42(12):1082-95.
24. Martínez Sámano J, Torres Durán PV, Juárez Oropeza MA. Los ácidos grasos y la lipotoxicidad: implicaciones metabólicas. *Rev Fac Med México*. febrero de 2013;56(1):05-18.
25. Berlanga A, Guiu-Jurado E, Porras JA, Aragonès G, Auguet T. Papel de las lipasas metabólicas y la lipotoxicidad en el desarrollo de esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica. *Clínica E Investig Arterioscler*. 1 de enero de 2016;28(1):47-61.
26. Biología celular de los cuerpos lipídicos. Biogénesis, acumulación y metabolismo.pdf [Internet]. [citado 2 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/284755/AHF_TESIS.pdf?sequence=1
27. Jiménez-González S, Marín-Royo G, Jurado-López R, Bartolomé MV, Romero-Miranda A, Luaces M, et al. The Crosstalk between Cardiac Lipotoxicity and Mitochondrial Oxidative Stress in the Cardiac Alterations in Diet-Induced Obesity in Rats. *Cells*. febrero de 2020;9(2):451.
28. Gutiérrez-Rodelo C. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gac Médica México*.
29. Evaluación del efecto de la ceramida C24:0 sobre la resistencia a la insulina, la función mitocondrial y el estrés del retículo endoplasmático en modelos in vivo e in vitro.pdf [Internet]. [citado 30 de julio de 2023]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/287660443.pdf>
30. Javier Naval. Bases de la comunicación celular y cáncer. 2022.
31. Gutiérrez-Rodelo - Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insu.pdf [Internet]. [citado 13 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_214-228.pdf
32. Hannun YA, Obeid LM. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. marzo de 2018;19(3):175-91.
33. Cuenca SR, Puig AV. Lipotoxicidad, obesidad y enfermedades metabólicas. 2016;
34. Galih A. Cytotoxicity of neuropathy-causing lipids 1-deoxy-sphingolipids [Internet]. Université de Genève; 2018 [citado 30 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:104519>
35. Martínez-Gil N, Patiño-Salazar JD, Rabionet R, Grinberg D, Balcells S, Martínez-Gil N, et al. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) versus validación funcional: reto de la era post-GWAS. *Rev Osteoporos Metab Miner*. marzo de 2023;15(1):29-39.
36. McGurk KA, Williams SG, Guo H, Watkins H, Farrall M, Cordell HJ, et al. Heritability and family-based GWAS analyses of the N-acyl ethanolamine and ceramide plasma lipidome. *Hum Mol Genet*. 12 de enero de 2021;30(6):500-13.
37. Aouizerat BE, Vittinghoff E, Musone SL, Pawlikowska L, Kwok PY, Olgin JE, et al. GWAS for discovery and replication of genetic loci associated with sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 10 de junio de 2011;11:29.
38. Blackburn NB, Michael LF, Meikle PJ, Peralta JM, Mosior M, McAhren S, et al. Rare DEGS1 variant significantly alters de novo ceramide synthesis pathway. *J Lipid Res*. septiembre de 2019;60(9):1630-9.
39. McGurk KA, Williams SG, Guo H, Watkins H, Farrall M, Cordell HJ, et al. Heritability and family-based GWAS analyses of the N-acyl ethanolamine and ceramide plasma lipidome. *Hum Mol Genet*. 15 de marzo de 2021;30(6):500-13.

40. Alecu I, Tedeschi A, Behler N, Wunderling K, Lamberz C, Lauterbach MR, et al. Localization of 1-deoxysphingolipids to mitochondria induces mitochondrial dysfunction. *J Lipid Res.* 1 de enero de 2017;58(1):42-59.
41. Lone MA, Santos T, Alecu I, Silva LC, Hornemann T. 1-Deoxysphingolipids. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids.* 1 de abril de 2019;1864(4):512-21.
42. Duan J, Merrill AH. 1-Deoxysphingolipids Encountered Exogenously and Made de Novo: Dangerous Mysteries inside an Enigma *. *J Biol Chem.* 19 de junio de 2015;290(25):15380-9.
43. Schmitz-Peiffer C, Biden TJ. Protein Kinase C Function in Muscle, Liver, and β -Cells and Its Therapeutic Implications for Type 2 Diabetes. *Diabetes.* julio de 2008;57(7):1774-83.
44. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell.* 13 de mayo de 2021;184(10):2537-64.
45. Lyu K, Zhang D, Song J, Li X, Perry RJ, Samuel VT, et al. Short-term overnutrition induces white adipose tissue insulin resistance through sn-1,2-diacylglycerol/PKC ϵ /insulin receptor Thr1160 phosphorylation. *JCI Insight.* 22 de febrero de 2021;6(4):e139946, 139946.
46. Grapentine S, Singh RK, Bakovic M. Skeletal Muscle Consequences of Phosphatidylethanolamine Synthesis Deficiency. *Function.* 29 de abril de 2023;4(4):zqad020.
47. Céspedes Miranda E, Castillo Herrera J. La peroxidación lipídica en el diagnóstico del estrés oxidativo del paciente hipertenso: Realidad o mito. *Rev Cuba Investig Bioméd.* junio de 2008;27(2):0-0.
48. Papel del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en la patofisiología de la esteatosis hepática metabólica.pdf [Internet]. [citado 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/60349/TFG-M2903.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
49. Daín MA. Efecto sinérgico de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) y ácido nordihidroguaiaretico (NDGA) sobre parámetros metabólicos, inflamatorios y de oxidación celular en el desarrollo de diabetes espontánea en un modelo experimental. 2016; Disponible en: <http://hdl.handle.net/11086/24105>
50. Wu X, Xu M, Geng M, Chen S, Little PJ, Xu S, et al. Targeting protein modifications in metabolic diseases: molecular mechanisms and targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther.* 27 de mayo de 2023;8:220.
51. Fang X, Song J, Zhou K, Zi X, Sun B, Bao H, et al. Molecular Mechanism Pathways of Natural Compounds for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Molecules.* 25 de julio de 2023;28(15):5645.
52. Bentanachs R, Velázquez AM, Sánchez RM, Alegret M, Laguna JC, Roglans N. El ácido bempedoico como activador PPAR α : Nuevas perspectivas para el tratamiento de la esteatosis hepática en un modelo experimental de rata hembra. *Clínica E Investig En Arterioscler.* 1 de marzo de 2022;34(2):57-67.
53. Pei Y, Otieno D, Gu I, Lee SO, Parks JS, Schimmel K, et al. Effect of quercetin on nonshivering thermogenesis of brown adipose tissue in high-fat diet-induced obese mice. *J Nutr Biochem.* 1 de febrero de 2021;88:108532.
54. Sun Q, Guo W, Yue T, Wang L, Mou H, Sun Q, et al. Mecanismos y dianas terapéuticas del inflammasoma NLRP3 en la miocardiopatía diabética. *Gac Médica México.* junio de 2023;159(3):261-7.
55. Tippetts TS, Holland WL, Summers SA. Cholesterol - the devil you know; ceramide - the devil you don't. *Trends Pharmacol Sci.* diciembre de 2021;42(12):1082-95.