

ESPACIO ACADÉMICO ESTUDIANTIL

## Descubrimiento de una clase de lípidos endógenos mamíferos con efectos anti-diabéticos y anti-inflamatorios<sup>☆</sup>



### Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects

C.M. Ortiz-Vilchis\*

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

#### Introducción

Mientras la palabra "grasa" mantiene muchas connotaciones negativas, algunas grasas son esenciales para la sobrevivencia y mantienen muchos atributos benéficos. El equipo de investigación del Centro Médico de Beth Israel (BIDMC) liderado por los investigadores Mar Yore e Ismail Syed recientemente descubrió una clase de lípidos naturales que pueden usarse para el desarrollo de nuevos tratamientos para la diabetes tipo 2 y la enfermedad inflamatoria relacionada con la artritis reumatoide. Esta clase de lípidos fue muy difícil de estudiar dado que se mantiene en niveles muy bajos dentro de las células. El modelo biológico usado en el estudio se vio dirigido en ratones con valores incrementados del transportador de glucosa GLUT-4 (los cuales dentro del estudio se definieron como el *modelo AG4OX*), la examinación cercana de este proceso reveló una resistencia a la diabetes, con niveles muy bajos de glicemia ambiental reflejada por el incremento en la producción de insulina estimulada por lípidos que ahora se conocen como FAHFAs (Figura 1).

El equipo también encontró que estos ratones resistentes a diabetes contaban con niveles de FAHFAs 16 a 18 veces más altos que aquellos no resistentes a la enfermedad, pre-disponiendo estos últimos al desarrollo de diabetes tipo 2 y vulnerando la capacidad del organismo de mediar respuestas inflamatorias. Este último efecto se logró evaluar al observar que los FAHFAs están relacionados directamente con la activación y regulación de proteínas inhibitoras de la respuesta inmunológica innata, en particular GPR12 (receptor acoplado a proteína G), la cual se ve expresada en las células dendríticas derivadas de la médula ósea, redireccionando la resistencia insulínica<sup>1</sup> en el tejido adiposo hacia un umbral de sensibilidad, limitando paralelamente la activación de factores proinflamatorios, como las citosinas IL-1, IL-6 y TNF, los cuales están ampliamente relacionados con el desarrollo de respuestas inflamatorias en enfermedades crónicas como la artritis reumatoide.

El modelo se basó entonces en una relación inversamente proporcional al riesgo de la diabetes con niveles disminuidos de estos lípidos (a mayores FAHFAs, menor riesgo diabético), lo cual es un factor importante para el control en la prevención y tratamiento futuro de la enfermedad. Los FAHFAs no se encuentran solo en este modelo, también se ha demostrado que se encuentran en el cuerpo humano y en diversas comidas, como el cerdo, la yema de huevo, las manzanas y el pescado. De hecho, los humanos con resistencia a insulina (diabéticos tipo II) mantienen niveles de FAHFAs de solo un 25-50% de aquellos individuos con función insulínica normal (basado en estimaciones en modelos humanos aún por evaluar en ensayos clínicos).

<sup>☆</sup> Basado en el estudio realizado por: Yore MM, Syed I, Moraes-Vieira PM, et al. Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects. *Cell*. 2014;159(2):318-32.

\* Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Tollocan y Jesús Carranza s/n, Toluca, 50180 Edo. de Méx., México. Tel.: +527221705687.

Correo electrónico: halcy0natic@gmail.com

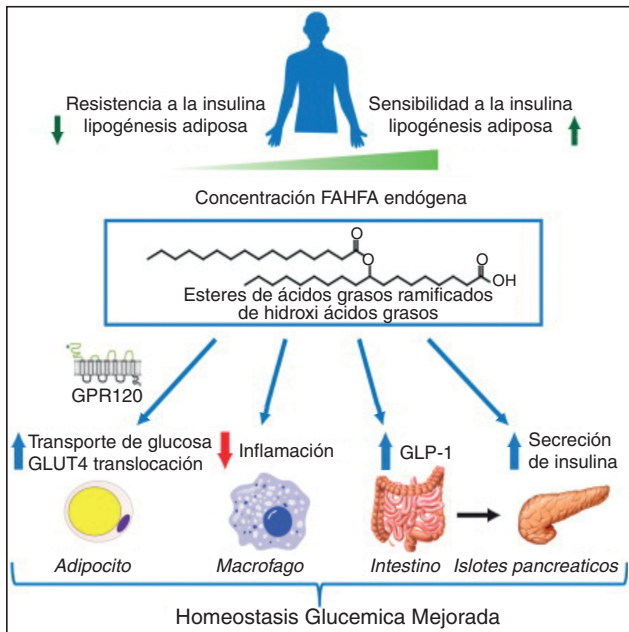


Figura 1 Abstracto gráfico.

El siguiente paso en la investigación será verificar el mecanismo involucrado en la señalización producida por los FAHFAs para la estimulación en la liberación de insulina; de determinarse, podría llevar a nuevos tratamientos para la diabetes. Incluso si estos lípidos no pudieran administrarse directamente como terapia, podrían inspirar medicamentos sintéticos que ayuden a mejorar la liberación de insulina y a disminuir la glucemia. Las propiedades anti-inflamatorias de los FAHFAs podrían ser usadas para tratar enfermedades como Crohn's o la artritis reumatoide. Adicionalmente, como se ha demostrado, aquellos que están en riesgo de desarrollar estas enfermedades presentan niveles más bajos de lo normal de FAHFAs, podría usarse como marcador para predecir la enfermedad y aportar una intervención temprana.

### Evaluación experimental

El estudio principal se realizó en base a la comparación de 2 modelos de expresión en los transportadores GLUT4; para ello se dividieron en 3 poblaciones:

- La primera implicaba un espécimen tipo *Wild Type* al cual no se le realizó ninguna modificación genética, posteriormente en el estudio estos.
- La segunda se centró en implementar una población que demostrara una sobreexpresión del transportador GLUT4, al cual se denominó *AG40X*.
- Finalmente, para el modelo de comparación se utilizaron especímenes *Knock-Out*, los cuales fueron modificados genéticamente para inhibir la expresión de ciertos genes que promueven la translocación de GLUT4.

Inicialmente se buscó definir las diferencias metabólicas de cada uno de los especímenes en relación con su tolerancia por la glucosa y el nivel de resistencia o sensibilidad

a la insulina sistémica. Dentro del estudio se observaron patrones metabólicos persistentes al nivel de insulina y su retrocontrol hormonal en el organismo.

En aquellos organismos donde el nivel de resistencia a la insulina era elevado (diabetes), se observaron las clásicas manifestaciones del clásico desplazamiento metabólico observado en la patología, donde vías como la glucólisis, la lipogénesis y la glucogénesis se mostraban disfuncionales debido a la deficiencia<sup>2</sup> p. ej., incorporación de la glucosa en tejidos dependientes de GLUT4, como es el tejido adiposo, el músculo esquelético y el músculo cardiaco, dando la mayor utilización alternativa de vías como la cetogénesis, la lipólisis y la glucólisis, así como el riesgo de almacenamiento lipídico hepático (esteatosis)<sup>3</sup>. Se reafirmó la relación entre los especímenes que presentaban resistencia a la insulina con una regulación a la baja del transportador GLUT4 celular, concomitante a una menor secreción de insulina (Figura 2).

### Proteínas intrínsecas a efectos en AG40X

Es importante mencionar que entre los diferentes modelos se observaron proteínas paralelas al nivel de la expresión de GLUT4 (siendo mayores conforme este se transloca), las cuales cumplen papeles de mediar efectos sistémicos como *ChREBP* (proteína de unión a elemento en respuesta a carbohidratos), la cual permite estimular la función metabólica de la enzima "piruvato cinasa" permitiendo mediar un eficiente aprovechamiento de la vía glucolítica, dando como resultado una mayor lipogénesis, glucemia baja, restitución celular pancreática y una mayor longevidad celular. Bajando la resistencia insulínica.

Es esencial mencionar que la regulación intrínseca de esta proteína se ve afectada por las dietas altas en grasas (HDF) especialmente de aquellas saturadas, observándose un decremento de hasta el 25% en la expresión de la proteína con este tipo de dietas. En contraste se puede observar su estimulación en su expresión al administrarse dietas altas en grasas insaturadas.

### Métodos

#### Descubrimiento inesperado

Para comprobar la hipótesis relacionada con expresión de GLUT4 y los cambios metabólicos en especímenes afectados por patologías metabólicas de la insulina, se recolectaron muestras de tejido adiposo blanco y pardo de los tres modelos de estudio.

Posteriormente se realizó un análisis molecular mediado por una plataforma de espectrometría cuantitativa de masa lipodómica<sup>4</sup>, donde se observó por primera vez un *nuevo grupo de lípidos asociados a esteroides de grupo hidroxilo* (Figura 3).

Basado en la espectrometría, se descubrió que la estequiometría por masa molecular revelaba la presencia de esteroides insaturados de *ácido palmítico*, *ácido esteárico* y *ácido hidroxi-esteárico*, los cuales se encontraban de manera conjugada en cantidades muy reducidas en el tejido adiposo, denominándose como *ácidos grasos hidroxilados* (*FAHFA*).

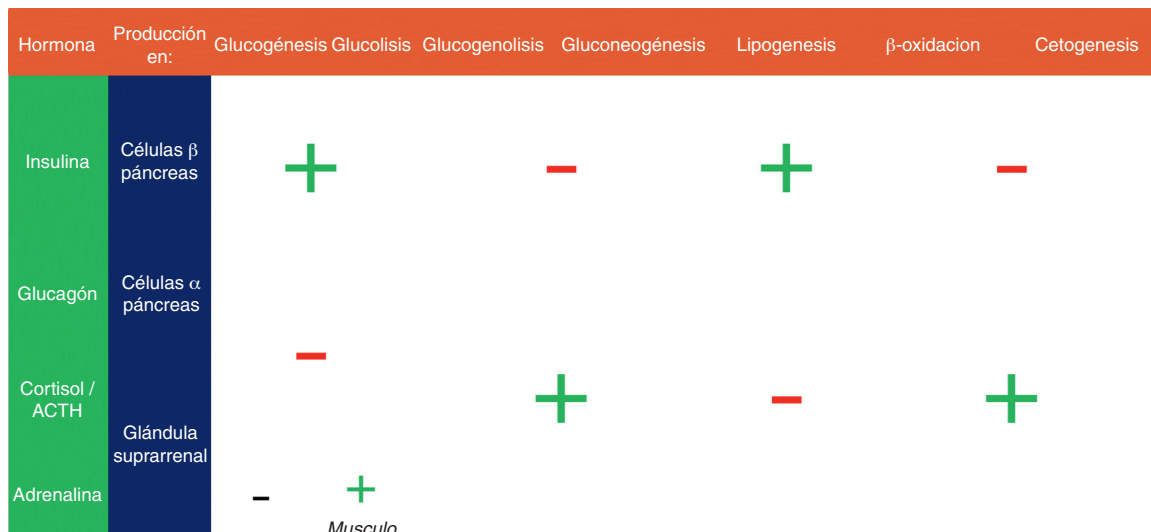


Figura 2 Regulación hormonal.

El equipo se decidió posteriormente a evaluar las cantidades de estos ácidos grasos en la distribución corporal de cada uno de los especímenes estudiados.

Se encontró que estos lípidos mantenían una actividad muy acelerada en su metabolismo, por lo cual su estudio se complicó, ya que muchas veces no era posible obtener cantidades suficientes de estos para definir una muestra representativa.

Sin embargo, se encontró que un ácido en particular, el *ácido palmítico hidroxido ácido esteárico (PAHSA)*, se encontraba con una disposición constante en todas las muestras de tejidos, por lo que se continuó con la línea de investigación en base a este lípido.

Se decidió entonces evaluar las cantidades de PAHSA en modelos *Wild Type vs AG4OX*, encontrándose niveles elevados en 16-18 veces de este lípido en modelos *AG4OX* (Figura 4).

Curiosamente el modelo *Wild Type* mostraba una cantidad mayor de estos lípidos en el *hígado*, lo cual reflejó íntegramente el riesgo que existía en estos modelos para el desarrollo de esteatosis hepática.

### Proteínas paralelas

El estudio reveló que aquellos especímenes que mostraban niveles altos de PAHSA igualmente expresaban paralelamente la proteína ChREBP, por lo que igualmente se evaluó su distribución corporal, tomando como base el tejido adiposo blanco (WAT), ya que se observó que PAHSA coadyuva en acelerar el metabolismo del WAT, siendo sinérgica en la activación de ChREBP (Figura 5).

Ello permitió relacionar los efectos metabólicos benéficos de estos ácidos grasos en relación con la translocación positiva de GLUT4 influida por el efecto en el aumento de ChREBP y la estimulación de la vía glucolítica, lo cual en conjunto aporta efectos antidiabéticos. Viéndose un efecto directo en la restitución de la sensibilidad de la insulina por las células del cuerpo, la aumentada lipogénesis, y la estimulación de piruvato cinasa con el aprovechamiento de la glucosa sérica, disminuyéndola ampliamente.

De manera similar se evaluó por la imposición de dietas altas en grasas (HFD) en modelos *Wild Type*, que como ChREBP, los FAHFs se ven disminuidos cuando esta se incorpora, y a la vez se ven estimulados y aumentados con dietas saludables basadas en grasas insaturadas.

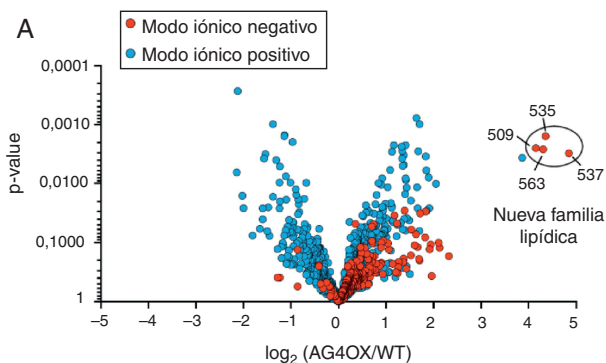


Figura 3 Espectrometría cuantitativa de masa lipodómica, mostrando una nueva familia de lípidos.

Tejido	Wild type	AG4OX
Hígado	↓ 25	↓ 5
Tejido adiposo blanco (WAT)	↓ 50	↓ 100
Tejido adiposo parado (BAT)	↓ 65	↗ 650
Tejido perigonadal (PG)	↓ 25	↗ 1500
Tejido subcutáneo (SQ)	↓ 50	↗ 2600
Suero	↗ 1200	↗ 2700

Figura 4 Distribución Corporal de PAHSA en diferentes tejidos (pmol/g).

Tejido	Wild type	AG4OX	WAT	
			ChREBP KO	ChREBP KO x AG4OX
Tejido subcutáneo (SQ)	↓ 150	↑ 300	↓ 30	↓ 120
Tejido perigonadal (PG)	↓ 110	↑ 270	↓ 50	↓ 150
Suero	↑ 220	↑ 950	↓ 300	↑ 500

Figura 5 Distribución Corporal de ChREBP en diferentes modelos (pmol/g).

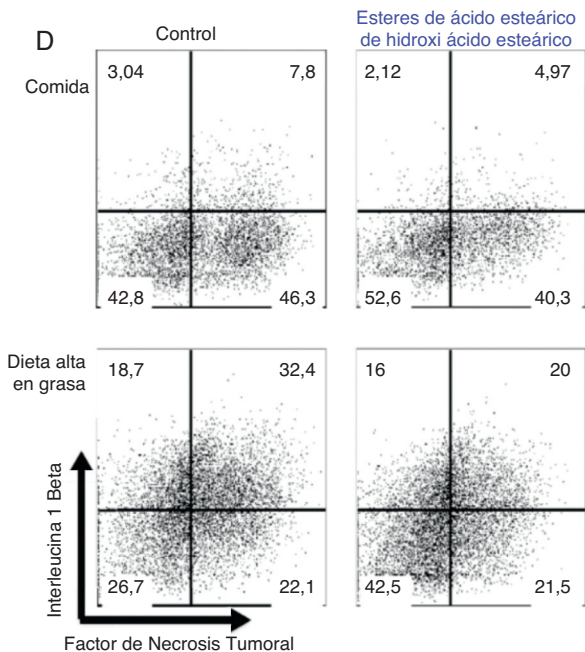


Figura 6 Efecto de PAHSA en la disminución de la expresión de TNF.

Los efectos complementarios de los PAHSAs igualmente se vieron observados en la estimulación de la expresión de dos proteínas específicas, la primera siendo:

- *GLP-1 (péptido similar a glucagón 1)*, cuyas características incluyen:
  - Ser una incretina secretada por células L
  - Secreción dependiente de la presencia de nutrientes en el lumen intestinal
  - Ser un inhibidor del glucagón
  - Promover la restauración de la sensibilidad insulínica
  - Promover la activación de glucocinasa
  - Ser un inhibidor de la apoptosis de células beta
  - Inhibir la secreción de HCl y el vaciado estomacal
  - Presenta un efecto análogo al de la hormona leptina, estimulando el gasto energético y promoviendo la sensación de saciedad al comer

**Efectos antiinflamatorios**

Otro de los efectos observados en el organismo con la presencia de PAHSA es la estimulación de receptores asociados a respuestas inflamatorias<sup>5</sup> mediadas por citosinas proinflamatorias, regulando estas a la baja, gracias al efecto

del *GPR120 (receptor acoplado a proteína G)*, cuya función como proteína está asociada en la expresión de las células dendríticas derivadas de la médula ósea, siendo células presentadoras de antígenos iniciales en la respuesta inmune innata. *Radicando su importancia en la sobre activación de citosinas como la IL-1, IL-6 y TNF*, vistos ampliamente en la patogénesis de la artritis reumatoide, enfermedad que muchas veces está ligada como complicación en enfermedades metabólicas, como es la diabetes tipo 2.

Basado en ello el equipo realizó la evaluación en los niveles de PAHSA con estas citosinas, mostrando una proporción inversa. Atribuyendo un efecto antiinflamatorio (Figura 6).

**Conclusión y resultados**

- Los estudios lipodómicos permitieron identificar esteres de ácidos grasos hidroxí ácidos grasos bioactivos (FAHFA).
- Los FAHFA tienen niveles bajos en humanos con resistencia a la insulina & se correlacionan con la sensibilidad a la insulina.
- Estos lípidos mejoran la secreción de insulina y la tolerancia a la glucosa.
- Los FAHFA bloquean la producción de citosinas inflamatorias y reducen la inflamación sistémica.

**Financiamiento**

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

**Conflicto de intereses**

El autor declara no tener conflicto de intereses.

**Referencias**

1. Benhamed F, Denechaud PD, Lemoine M, et al. The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans. *J Clin Invest.* 2012;122(6):2176–94.
2. Bruss MD, Khambatta CF, Ruby MA. Calorie restriction increases fatty acid synthesis and whole body fat oxidation rates. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(1):E108–16.
3. Abel ED, Peroni O, Kim JK, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature.* 2001;409(6821):729–33.
4. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol.* 1959;37(8):911–7.
5. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2002;32 Suppl 3:14–23.