



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultad de Ciencias

**Memoria del Trabajo de Fin de Grado**

# Estearoil-CoA Desaturasa 1 como enzima principal de la enfermedad “Síndrome Metabólico”

Humberto Pol Castañeda

**Grado de Biología**

Año académico 2013-14

DNI del alumno: 43171482E

Trabajo tutelado por Bernhard Oliver Vögler  
Departamento de Biología

Se autoriza a la Universidad a incluir mi trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta de acceso abierto y difusión en línea, con finalidades exclusivamente académicas y de investigación.

Palabras Clave del Trabajo:

Síndrome Metabólico, Obesidad, Desaturasa, Estearoil-CoA Desaturasa 1, Comorbilidad, Patología, Enfermedad Cardiovascular, Dislipidemia, Diabetes II e Hipertensión.



# Índice

<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<i>Patología Esencial: Obesidad</i> .....	<b>4</b>
<i>Primera y Segunda Comorbilidad: Dislipidemia</i> .....	<b>6</b>
<i>Tercera Comorbilidad: Hipertensión</i> .....	<b>7</b>
<i>Cuarta Comorbilidad: Diabetes Tipo II</i> .....	<b>8</b>
<i>Hipótesis</i> .....	<b>10</b>
<i>Objetivo</i> .....	<b>12</b>
<b>Materiales y Métodos</b> .....	<b>12</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>15</b>
<i>Delta-5-Desaturasa</i> .....	<b>15</b>
<i>Delta-6-Desaturasa</i> .....	<b>16</b>
<i>Estearoil-CoA Desaturasa I</i> .....	<b>16</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>19</b>
<i>Consideraciones Finales</i> .....	<b>25</b>
<i>Conclusión</i> .....	<b>26</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>26</b>

# Estearoil-CoA Desaturasa 1 como enzima principal de la enfermedad “Síndrome Metabólico”

## Introducción

Los mecanismos de reserva energética mediante la acumulación de grasa, han supuesto evolutivamente un sistema de defensa ante la restricción calórica prolongada en etapas de hambruna. Sin embargo, en el presente siglo XXI se están manifestando como enfermedades de abundancia, entre las que la obesidad destaca por encima de todas.

El síndrome metabólico es una consecuencia del aumento en la incidencia de la obesidad. En los últimos años se han propuesto varias definiciones de este síndrome multipatológico, las diferencias entre ellas constan en si considerar como característico del síndrome una u otra enfermedad. Los principales puntos que parecen responsables de la fisiología patológica son la resistencia a la insulina con unos niveles elevados de ácidos grasos en sangre. Asimismo, un estado proinflamatorio contribuye positivamente a padecer del síndrome (Eckel *et al.*, 2005). Todas estas patologías son de alto riesgo y aumentan la posibilidad de padecer enfermedades cardiovasculares (Gami *et al.*, 2007).

La primera definición que reunía varios de los factores de riesgo que actualmente consta el síndrome metabólico la propuso un médico Sueco llamado Kylin en la década de 1920, en su propuesta se reunían la hipertensión, la hiperglucemia y la gota. Vague, en 1947 destacó anormalidades metabólicas asociadas con la diabetes tipo II y dolencias cardiovasculares en los individuos que presentaban adiposidad del cuerpo superior u obesidad abdominal (el tipo de obesidad masculina). En la década de los 60, desde la llegada de la producción industrial de alimentos, ha sucedido un cambio progresivo en la alimentación; pasando de un consumo de alimentos variados en nutrientes a la inserción a la dieta de la denominada comida rápida, de mucha peor calidad, como por ejemplo alimentos con una elevada cantidad de azúcares simples, grasas saturadas o grasas *trans* entre otros. De este modo, crecieron los casos documentados de sujetos que padecían síndrome metabólico, hecho que coincidió con el incremento de casos de diabetes tipo II y obesidad, ambas pudiendo ser consideradas una epidemia emergente, como propone la Federación Internacional de la Diabetes (en inglés, *International Diabetes Federation* o IDF).

Con el tiempo, el síndrome metabólico ha sido denominado de muchas maneras: Síndrome de la resistencia a la insulina, síndrome X o el “cuarteto de la muerte” (Cameron *et al.*, 2004). Actualmente se puede afirmar que su composición consta fundamentalmente de

cuatro patologías, también conocidas como comorbilidades; estas anormalidades metabólicas incluyen: 1) Altos niveles de triglicéridos y colesterol HDL (del inglés, *High Density Lipoprotein*, lipoproteínas de elevada densidad) reducido -estos dos puntos se reúnen en uno: la dislipidemia- 2) Elevada presión sanguínea (hipertensión) y 3) Elevada glucosa en sangre durante el ayuno; 4) La obesidad debe ser considerada como un requisito esencial (IDF).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Se utiliza el índice de masa corporal (en inglés, *Body Mass Index* o BMI) como indicador de la relación entre el peso y la talla para identificar el sobrepeso y la obesidad -en adultos-: Para calcularlo, se divide el peso de una persona en Kg entre el cuadrado de su altura en metros; de este modo, las unidades del BMI se dan en Kg/m<sup>2</sup>. Con un BMI igual o superior a 25, se considera sobrepeso; un BMI igual o superior a 30 es lo que se conoce como obesidad.

Ha existido cierta controversia tras la definición del síndrome metabólico, no fue hasta 1998 que existió una iniciativa para desarrollar a nivel internacional una definición reconocida. Han sido varias las instituciones que han hecho sus respectivas propuestas y han establecido ciertos criterios para que investigadores y médicos las pudieran usar como herramientas, siendo las más reconocidas la WHO (*World Health Organization*), la NCEP: ATP III (*National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*) y el EGSIR (*European Group for the Study of Insulin Resistance*). Los puntos en los que estas definiciones coinciden son: la obesidad como requisito esencial, la hipertensión y la dislipidemia. Las variaciones entre las definiciones propuestas por cada institución residen en detalles y en ciertos criterios que son incluidos o no (**Tabla 1**). Por ejemplo, la resistencia a la insulina o la intolerancia a la glucosa es un componente en la definición del WHO y del EGSIR, mientras que en la del NCEP: ATP III no lo es. Que haya divergencias en las definiciones no quita que éstas no puedan ser correctamente aplicadas; la del WHO y la del EGSIR, siendo más complejas y aportando mayor información, son las más utilizadas en investigación, mientras que la del NCEP: ATP III es más práctica a nivel clínico, puesto que requiere menor cantidad de análisis para la obtención de un resultado.

Finalmente, en el año 2004, un grupo de expertos fue reunido por la IDF para establecer una definición unificada (**Tabla 2**) y de esta forma destacar las áreas donde se requiere mayor investigación. Se ha destacado la necesidad de hacer distinciones de lo que se considera como síndrome metabólico en los distintos países, por el hecho de que el criterio utilizado para definir obesidad en el continente Asiático debe ser distinto que el utilizado en

los continentes del oeste. En el año 2000, la IASO (*International Association for the Study of Obesity*) redefino el sobrepeso en asiáticos con un BMI (*Body Mass Index*) > 23 y la obesidad > 25. Asimismo, la obesidad central con un diámetro de 80 cm para las mujeres y 90 cm para los hombres.

Parámetro	WHO (1999)	EGIR (1999)	NCEP / ATP III (2001)	IDF (2005)
Circunferencia Corporal		Hombres ≥94 cm	Hombres ≥102 cm	Hombres ≥94 cm
		Mujeres ≥80 cm	Mujeres ≥88 cm	Mujeres ≥80 cm
Índice de Masa Corporal	BMI >30 kg/m <sup>2</sup>			
Triglicéridos	≥150 mg/dL	≥178 mg/dL	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL
Colesterol HDL	Hombres <35 mg/dL	<39 mg/dL	Hombres <40 mg/dL	Hombres <40 mg/dL
	Mujeres <39 mg/dL		Mujeres <50 mg/dL	Mujeres <50 mg/dL
Presión Arterial	≥140/90 mm Hg	≥140/90 mm Hg	≥130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg
Glucosa	Elevada Glucosa en Ayuno	110 mg/dl (Sin necesidad de Diabetes II)	Glucosa en Ayuno >110 mg/dL	Glucosa en Ayuno >100 mg/dL
	Intolerancia a la Glucosa			Intolerancia a la Glucosa
	Diabetes II			
Resistencia a la Insulina	Sí	No	No	No
Microalbúmina	Sí	No	No	No

**Tabla 1:** Diferencias entre las definiciones de las entidades más importantes en el estudio de la obesidad y el síndrome metabólico. Datos extraídos de Eckel *et al.*, 2005 y Alberti *et al.*, 2005.

### The new International Diabetes Federation (IDF) definition

According to the new IDF definition, for a person to be defined as having the metabolic syndrome they must have:

**Central obesity** (defined as waist circumference ≥ 94cm for European men and ≥ 80cm for European women, with ethnicity specific values for other groups)

plus any two of the following four factors:

- **raised TG level:** ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L), or **specific treatment for this lipid abnormality**
- **reduced HDL cholesterol:** < 40 mg/dL (1.03 mmol/L\*) in males and < 50 mg/dL (1.29 mmol/L\*) in females, or **specific treatment for this lipid abnormality**
- **raised blood pressure:** systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mm Hg, or **treatment of previously diagnosed hypertension**
- **raised fasting plasma glucose (FPG) ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L), or previously diagnosed type 2 diabetes**  
If above 5.6 mmol/L or 100 mg/dL, OGTT is strongly recommended but is not necessary to define presence of the syndrome.

\* These values have been updated from those originally presented to ensure consistency with ATP III cut-points

**Tabla 2:** Definición propuesta por la IDF del año 2005, revisado y científicamente aprobado en el año 2009.

Documento extraído de la página web de la institución.

Las patologías que conforman el síndrome metabólico aumentan el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (Mottillo *et al.*, 2010), que son la principal causa de muerte de la gran mayoría de países de la Unión Europea, el 52% de la muerte en mujeres y el 42% en hombres. Se estima que el gasto que suponen las enfermedades cardiovasculares para la economía de la UE es mayor de 196000 millones de euro al año -un 54% de la inversión total en salud- (Ferreira-González, 2014).

El estudio realizado por el Servicio Nacional de la Examinación de la Salud y de la Nutrición (en inglés, *National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES) -institución americana-, llamado Tercera Encuesta Nacional de Salud Americana (NHANES III), fue el primero en advertir la incidencia del síndrome metabólico; realizando un estudio que comprendía americanos de entre 20 y 89 años -unos 8800 individuos en total- que resultó en una incidencia de esta enfermedad del 24%, destacando diferencias interraciales y dependencia de la edad. Se concluyó con que los sujetos que padecían síndrome metabólico tenían mayores riesgos de padecer cardiopatía isquémica que los diagnosticados de diabetes mellitus -sin síndrome metabólico-, un 13,9% ante un 7,5%; los que padecían ambas poseían el riesgo superior, siendo este un 19,2% (Cordero *et al.*, 2005).

El síndrome metabólico depende de la edad y por lo general, en todos los países se cumple que la incidencia es mucho mayor sobre los 60-70 años. Los casos en los que la presencia del síndrome metabólico es superior (criterio de definición de la WHO) son el Estados Unidos, Inglaterra y Suecia, en un rango de edad entre los 40-60 años, con una prevalencia alrededor del 40% en hombres y entre 25-35% en mujeres (Eckel *et al.*, 2005).

### ***Patología Esencial: Obesidad***

La existencia del síndrome metabólico no únicamente se basa en las anormalidades metabólicas que resultan de un estado de permanente resistencia a la insulina. Todas las comorbilidades que caracterizan al síndrome son adquiridas; un estilo de vida degenerativo, en el que priman la mala alimentación y la ausencia de ejercicio físico son las causas del requisito esencial del síndrome metabólico; de su origen: la obesidad abdominal (Després & Lemieux 2006).

La obesidad abdominal es la causa inicial del síndrome metabólico, un requisito fundamental para su diagnóstico y un marcador del llamado tejido adiposo disfuncional. Además de la ya conocida capacidad del tejido adiposo de almacenar energía en forma de grasa, éste es un tejido endocrino y metabólico constantemente activo; son varios los tipos de

células que confieren el tejido adiposo, entre tantas se pueden distinguir los adipocitos -predominantes- y la denominada fracción de estroma visceral (en inglés, *Stroma Visceral Factor* o SVF): pre-adipocitos, fibroblastos, macrófagos de tejido adiposo y células endoteliales. Son producidas numerosas adipoquinas, un tipo de citoquinas entre las que se pueden destacar la leptina, la adiponectina, PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor*), VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor-Alpha*) e IL-6 (*Interleukin 6*) (van Kruijsdijk *et al.*, 2009). A medida que el tejido adiposo se expande, va produciendo factores quimiotácticos, como por ejemplo MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein 1*), responsable de la atracción de monocitos y macrófagos al tejido; como consecuencia a esta atracción, son más las adipoquinas y citoquinas inflamatorias que se producen y a este hecho se le suma el que el tejido adiposo no es capaz de almacenar más cantidad de grasa, siendo entonces cuando se puede considerar una disfunción del tejido adiposo. Se cree que esta perturbación funcional del tejido adiposo puede ser una de las causas del desarrollo de varias de las patologías del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina; además de provocar la inducción de un estado permanente de débil inflamación, asociada a la crecida en los niveles de macrófagos en el tejido de almacén de lípidos.

Se puede afirmar que la obesidad abdominal altera la composición plasmática y la longitud de las cadenas de ácidos grasos en los tejidos adiposos (Saito *et al.*, 2014). Un gran número de funciones fisiológicas se ven afectadas negativamente y aumentan de forma directa el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (Gami *et al.*, 2007).

Existen tres enzimas principales capaces de producir insaturaciones en las cadenas de ácidos grasos y que juegan un papel muy importante en la modulación de sus niveles (Vessby, 2003): Esteroil-CoA Desaturasa (en inglés, *Stearoyl-CoA Desaturase* o SCD1) -también conocida como Delta-9-Desaturasa (en inglés, *Delta-9 Desaturase* o D9D), Delta-6 Desaturasa, (en inglés, *Delta-6 Desaturase* o D6D) y Delta-5 Desaturasa (en inglés, *Delta-5 Desaturase* o D5D). SCD1 es la enzima clave responsable de la biosíntesis de ácidos grasos monoinsaturados (en inglés, *Monounsaturated Fatty Acids* o MUFAs), D6D y D5D sin embargo, son las encargadas del metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados (en inglés, *Poliunsaturated Fatty Acids* o PUFAs). En el estudio realizado por Kawashima *et al.*, 2009 se observó que una actividad elevada de SCD1 predice la aparición de síndrome metabólico -partiendo principalmente del desarrollo de obesidad-; es decir, que elevados niveles de SCD1, causan obesidad y como consecuencia ésta, síndrome metabólico. A la vez que los niveles de SCD1 aumentan en sujetos con obesidad abdominal, también lo hacen los de D6D, disminuyendo al mismo tiempo, los de D5D.



### ***Primera y segunda comorbilidad: Elevados niveles de Triglicéridos y bajo Colesterol HDL en sangre. Dislipidemia***

La dislipidemia asociada con la obesidad abdominal se caracteriza por unos niveles reducidos de lipoproteínas de elevada densidad (en inglés, *High Density Lipoprotein* o HDL), y unos niveles de lipoproteínas de baja densidad (en inglés, *Low Density Lipoproteins* o LDL) que no tienen por qué estar modificados de los rangos de la normalidad. Sin embargo, son característicos en los individuos que padecen de síndrome metabólico por el hecho de ser muy pequeños y más densos de lo que habitualmente deberían ser (en inglés, *Very Low Density Lipoproteins* o VLDL). A esta característica se atribuye un riesgo de pasar por alto los niveles normales en sujetos que muestran un perfil lipídico anormal, con un diagnóstico que aparenta no tener riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en el aspecto de evaluación de niveles lipoproteicos (Adiels *et al.*, 2008).

Otro de los puntos más importantes de la dislipidemia es la elevada cantidad de triglicéridos en sangre, conocida como hipertrigliceridemia, la principal causa de enfermedades de la arteria coronaria (*Artery Coronary Disease*, CAD), que de hecho, se utiliza como marcador para varios factores aterogénicos. Entre los factores que se incluyen dentro del incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares están el fenotipo de las lipoproteico aterogénico, niveles elevados de lipoproteínas aterogénicas ricas en triglicéridos o la denominada como tríada lipídica (Grundy, 1998). Este perfil lipídico anormal acaba siendo la consecuencia de la multipatología síndrome metabólico, cuyo riesgo de aumentar las enfermedades cardíacas está suficientemente demostrado (Motillo, S. *et al.*, 2003 & Gami, A. S. *et al.*, 2007). La dislipidemia consta de elevados niveles de triglicéridos en sangre, baja concentración de colesterol HDL y partículas pequeñas de LDL. Todas las patologías que reúne el síndrome metabólico están estrechamente relacionadas con la hipertrigliceridemia (Adiels *et al.*, 2008).

Uno de los grupos que corren mayor riesgo de padecer dislipidemia es el de los que presentan la enfermedad hiperlipidemia combinada familiar (*Familial Combined Hyperlipidemia*, FCHL), que es un trastorno hereditario en los niveles de colesterol y de triglicéridos en sangre, ésta es una de las más conocidas causas de riesgo de enfermedades cardiovasculares precoces. Hasta el momento la práctica más típica de tratar esta enfermedad era la bajada de niveles de colesterol en sangre mediante la dieta, modificando los hábitos en la alimentación, disminuyendo la ingesta de carne roja, el consumo de productos lácteos muy grasos y eliminando según qué tipos de aceite, como el de palma. Existe una relación directa

entre la FCHL y elevados niveles de Apolipoproteína B (ApoB) (Carr & Brunzell *et al.*, 2004), que es el componente principal del LDL y de los quilomicrones, responsable del transporte de colesterol de la sangre a los tejidos. ApoB actúa como ligando para los receptores del LDL.

En el estudio realizado por Attie *et al.*, 2002, ante la observación de que los MUFA son los principales componentes de la formación de fosfolípidos, triglicéridos, los denominados ésteres de cera y los ésteres de colesterol, su objetivo fue la observación de la actividad de la enzima sintetizadora de los MUFA, la SCD1, esencial para la biosíntesis del ácido oleico y ácido palmitoleico. Demostrando la existencia de una correlación positiva entre los niveles de triglicéridos y la expresión del gen SCD1. En su estudio, los ratones (*Asebia mouse*) control mostraban unos niveles elevados de triglicéridos y de colesterol ante una dieta rica en carbohidratos en comparación con las ratas SCD1 *knockout* (del inglés, supresión génica), que habían disminuido notablemente los niveles lipídicos en sangre.

### ***Tercera Comorbilidad: Hipertensión***

La hipertensión se define como una elevada presión sanguínea sobre las paredes arteriales. Se consideran valores de elevada presión arterial los superiores a 90/140 mmHg según la *American Society Of Hypertension* (estas dos cifras representan la presión sistólica y la presión diastólica respectivamente).

Al igual que el resto de comorbilidades, la hipertensión puede ser considerada como una secuela de la obesidad (El Atat *et al.*, 2003). Según estudios epidemiológicos, existe una relación entre la obesidad y la hipertensión, prueba de ello son los datos que expone la NHANES III, que dictaminan una linealidad entre el aumento del BMI y la presión sistólica y diastólica en la población estadounidense.

Una consecuencia de la obesidad es que se requiere una excreción elevada de insulina para mantener los niveles de glucosa y el mantenimiento del metabolismo de los ácidos grasos (El Atat *et al.*, 2003). Durante los años, la hipertensión ha sido relacionada con la hiperinsulinemia. Entre las conclusiones halladas en el estudio realizado por Modan *et al.*, 1985, la mayoría de hipertensos padecen también de resistencia a la insulina y de la correspondiente hiperinsulinemia constituye una característica de la obesidad, de la hipertensión y de la intolerancia a la glucosa, pudiendo explicar la asociación entre estas patologías.

En el estudio realizado por Dell'Aglio *et al.*, 1991 se afirma que los niveles de triglicéridos en ratas Milan hipertensas son significativamente superiores a los de las ratas Milan normotensas. De este modo, se relaciona la hipertensión con un perfil lipídico alterado, característico de la dislipidemia.

Se han observado diferencias en la biosíntesis de PUFAs en ratas SHR (del inglés, *Spontaneously Hypertensive Rats*) en comparación con las ratas control normotensas. La administración de PUFAs a hepatocitos provoca la inhibición de genes cruciales para el metabolismo lipídicos, tales como el SCD1, FAS (en inglés, *Fatty Acid Synthase*) y SREBP-1 (Ntambi *et al.*, 1999). En la regulación del metabolismo lipídico, se cree que los PUFAs son capaces de cambiar la composición en y la fluidez de la membrana celular, actuando directamente sobre el control de la expresión génica y sobre las vías de transducción de señales (Miyazaki & Ntambi, 2003).

En los individuos hipertensos, la ratio MUFAs/SFAs (del inglés *Saturated Fatty Acid*) aumenta respecto a la aparente en las ratas control. La enzima clave en la biosíntesis de los MUFAs es la ya anteriormente citada SCD1, que cataliza principalmente el paso de ácido esteárico a ácido oleico. En el experimento realizado por Bellenger *et al.*, 2004, se alimentan ratas con una dieta diseñada para disminuir la presión arterial (en inglés, *hypotensive diet*) -basada en la combinación de varios tipos de PUFAs-, medir los niveles de expresión de SCD1 y observar si existen cambios en ésta. Disminuyó de la expresión del gen SCD1 un 50% y decreció el índice de desaturación  $\Delta 9$ . Por otro lado, los niveles de SFA se reducen cuando se incrementan los de ácido oleico. Para conseguir un descenso en una tasa relativamente alta de MUFAs ante los niveles de SFA, se debe reprimir la expresión del gen SCD1 mediante una dieta que combina varios PUFAs, bajando la presión arterial en SHR.

#### ***Cuarta Comorbilidad: Diabetes Tipo II***

La diabetes se describe como un desorden metabólico caracterizado por una hiperglucemia crónica con una afección directa al metabolismo de los carbohidratos, de las proteínas y de las grasas. Sucede a causa de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina, incluyendo procesos que destruyen las células pancreáticas  $\beta$  con su consecuente deficiencia insulínica u otros que pueden resultar en la resistencia a la acción de la insulina (Alberti *et al.*, 1999).

Los síntomas de la diabetes pueden no ser aparentes aunque se haya proporcionado su diagnóstico, de este modo, los síntomas de la hiperglucemia pueden presentarse tras un tiempo

muy prolongado desde su detección. Los efectos a largo plazo incluyen el desarrollo de retinopatías, nefropatías y neuropatías con sus respectivas consecuencias potenciales: ceguera, fallo renal y úlceras.

De las tres organizaciones con mayor influencia en lo que se refiere a la definición de síndrome metabólico, la NCEP-ATPIII y la IDF no consideran la resistencia a la insulina como factor esencial para la diagnosis de síndrome metabólico. No obstante, niveles elevados de glucosa en estado de ayuno son comunes en todas las definiciones. La hiperglucemia se contrarresta con hiperinsulinemia que, a la larga puede llegar a suponer resistencia a la insulina. A causa de la resistencia adquirida a la insulina, el hígado no es capaz de detectarla y sigue suministrando glucosa al torrente sanguíneo. La hiperglucemia se debe a un aumento en la gluconeogénesis hepática y a una salida a la circulación muy elevada de glucosa. Simultáneamente, los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (en inglés, *Free Fatty Acids* o FFAs) aumentan a causa de una supresión de la lipólisis en el tejido adiposo (Jellinger, 2009), que supone una crecida de los niveles de secreción hepática de VLDL -hipertrigliceridemia- y una disminución de los niveles plasmáticos de HDL; relacionándose directamente la dislipidemia con los elevados niveles de glucosa en ayunas.

La hiperinsulinemia es una característica de la obesidad y de la hipertensión -un gran número de hipertensos son resistentes a la insulina- y causa de la intolerancia a la glucosa (Modan *et al.*, 1985). Existe una asociación entre las patologías que componen el síndrome metabólico. Las patologías que caracterizan al síndrome metabólico suelen ser adquiridas, por lo general es más probable que las padezcan personas que lleven un estilo de vida poco saludable. Las dietas ricas en grasas y en azúcares simples favorecen su desarrollo en animales y en poblaciones humanas (Eckel *et al.*, 2005).

Existe una asociación entre la resistencia a la insulina y la distribución corporal de las grasas. Los sujetos con mayor diámetro abdominal están más predispuestos a padecer resistencia a la insulina que aquellos que lo tienen menor. Se ha observado una predisposición elevada en la población india asiática a padecer las patologías que componen el síndrome metabólico, existiendo una relación entre la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina (Chandalia *et al.*, 1999). Undurti, 2005 hipotetiza sobre una relación entre un defecto en la actividad de las desaturasas D5D y D6D -críticos para la formación de metabolitos de cadena larga para formar ácidos grasos esenciales, PUFAs- y el aumento del riesgo de padecer resistencia a la insulina. En el estudio llevado a cabo por Kawashima *et al.*, 2009 se expone que valores elevados de expresión de D6D acompañados por una disminución en los de D5D aumentan el riesgo de padecer síndrome metabólico.

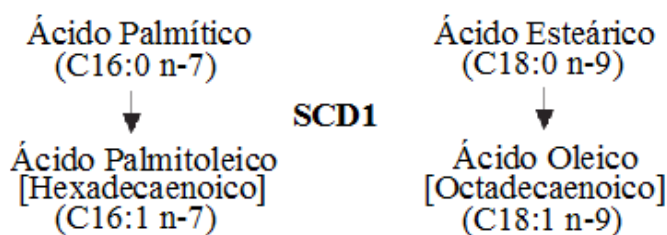
En el estudio realizado por Kawashima *et al.*, 2009 se observó que en los sujetos que padecían diabetes, los niveles de expresión de SCD1 y de D6D eran más elevados que en los sujetos que no padecían resistencia a la insulina. Gutiérrez-Juárez *et al.*, 2006 alimentaron a ratones con una dieta rica en ácidos grasos saturados, además de inyectarles una secuencia antisentido oligodeoxinucleotídica específica (en inglés, *Sequence-Specific Antisense Oligodeoxinucleotide* o ASO), la actividad hepática total de SCD1 decreció aproximadamente un 50%, mientras que la aparición de mRNA de *Scd1* disminuyó hasta un 80%. Para examinar el impacto que tuvo esta supresión génica hacia la resistencia insulínica en los animales, realizaron lo que se conoce como técnicas de clamp en ratas sobrealimentadas, bajo condiciones de hiperinsulinemia. Los niveles de triglicéridos en sangre descendieron y la concentración hepática de acil-CoAs de cadena larga, aumentó. Muchas de las rutas lipogénicas también se vieron alteradas, disminuyendo la expresión de FAS, ACC (del inglés, *Acetil-CoA Carboxilase*) y de CYP7A1 (del inglés, *Cholesterol Hydroxylase 7 $\alpha$* ). Se concluye con que los ratones con una disfunción localizada del locus del gen *Scd1* manifiestan mayor sensibilidad a la insulina. De todos modos, se piensa que estas características podrían ser un efecto secundario del cambio de la adiposidad corporal y del gasto energético, que es el efecto real de una deficiencia crónica de SCD1.

### ***Hipótesis: Desaturasas como enzimas clave de la enfermedad “Síndrome Metabólico”***

Según lo observado en la búsqueda de información previa, los desórdenes en el funcionamiento del metabolismo lipídico juegan un papel crucial en cada una de las comorbilidades presentes en el síndrome metabólico. Las desaturasas han aparecido como objetivos de estudio en varios de los artículos citados en los puntos anteriores.

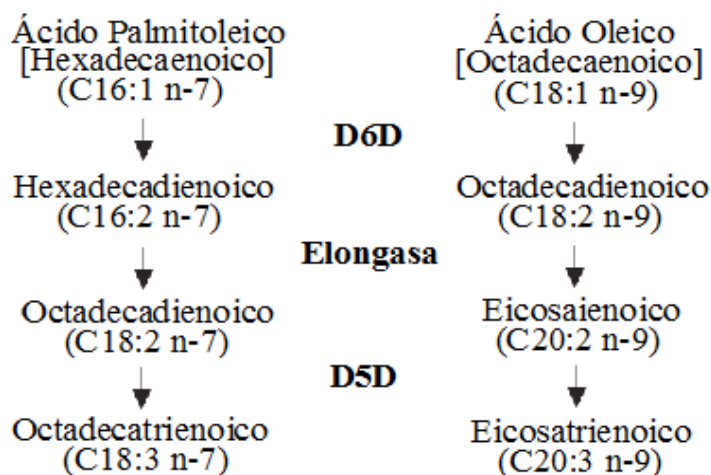
El ácido palmítico y el ácido esteárico son los precursores del ácido palmitoleico -16:1 ( $\Delta^9$ )- y del ácido oleico -18:1 ( $\Delta^9$ )-, los MUFAs más abundantes en los tejidos animales, que cuentan con un doble enlace *cis* entre los carbonos C-9 y C-10. Esta insaturación es introducida mediante una reacción oxidativa catalizada por una acil graso-CoA desaturasa -la SCD1 (**Figura 1**)-, una oxidasa de función mixta por el hecho de que dos sustratos distintos, el propio ácido graso y el NADH o NADPH, experimentan a la vez oxidaciones de dos electrones. Para que se dé la reacción, es necesario que la ruta del flujo electrónico pase por el citocromo  $b_5$  y la flavoproteína citocromo  $b_6$  reductasa. Esta reacción sucede en el retículo

endoplasmático liso (Nelson & Cox, 2009). Los MUFAs esenciales tienen un origen vegetal a causa de que los mamíferos son incapaces de introducir una insaturación entre el C-10 y el extremo metilo terminal.



**Figura 1:** Reacción que lleva a cabo SCD1 para formar de MUFAs de síntesis endógena: Series n-7 y n-9.

En cuanto a la formación de los PUFAs se refiere, elongasas y desaturasas deben actuar sobre ácidos grasos no esenciales -como el palmitoleico y el oleico-, así como sobre esenciales -ácido linoleico (18:2 n-6) y ácido  $\alpha$ -linoleico (18:3 n-3)-; originando las series n-7 y n-9 para los no esenciales y las n-6 y n-3 para los esenciales (**Figura 2**). Aunque entre las distintas series se reúnan ácidos grasos relacionados entre sí, no pueden sintetizarse alguno de estos compuestos a partir de un ácido graso de otra serie. Como las elongasas y las desaturasas pueden actuar indistintamente en todas las series, existe de forma natural una competitividad entre éstas. La D6D es una enzima clave en la primera desaturación para la formación de los PUFAs y sobre la que existe una mayor competitividad. En su regulación juega un papel muy importante la insulina y la presencia de sus propios productos finales (moléculas de entre 20 y 22 carbonos de longitud). Tras la acción de una elongasa, actúa la D5D, produciendo la tercera desaturación (Mataix & Sánchez, 2002).



**Figura 2:** Reacción que llevan a cabo D6D y D5D para formar PUFAs de síntesis endógena: Series n-7 y n-9.

En humanos, los niveles de la actividad de las desaturasas deben ser estimados a causa de que ésta no puede ser calculada directamente. Para SCD1: la ratio entre la concentración en plasma de ácido palmitoleico/palmítico -16:1 n-7/16:0-; para D6D: Concentración entre Octadecatrienoico/Octadecadienoico -18:3 n-6/18:2 n-6- y para D5D: Concentración entre Octadecatetradienoico/Octadecatrienoico -18:4 n-3/18:3 n-3- (Kawashima *et al.*, 2009).

### ***Objetivo***

Una vez hallado uno de los posiblemente varios orígenes para cada una de las patologías aparentes en el síndrome, se realiza un estudio bibliográfico para determinar cuál de las tres desaturasas presenta mayor relevancia tras la aparición de éste.

### **Materiales y Métodos**

Al comenzar una búsqueda bibliográfica, se debe determinar con precisión cuál es el objetivo y cuál es la información que se requiere. Cuando se presenta el título *Estearoil-CoA Desaturasa 1 como principal enzima de la enfermedad "Síndrome Metabólico"*, aparentemente se parte de una idea que puede resultar ya predeterminada. No obstante, con esta búsqueda se pretende hallar la causa de las comorbilidades del síndrome metabólico.

El síndrome metabólico ha sido definido por una gran cantidad de instituciones especializadas en estudios relacionados con la salud y la investigación, entre tantas: la WHO, la IDF o la NCEP: ATP III. Todas ellas son válidas *per se*, lo que las diferencia son los aspectos que unas u otras consideran propios para poder diagnosticar la enfermedad. Cada una de las definiciones es válida según el campo en el que se aplique. El síndrome metabólico es una enfermedad multipatológica, en la que la obesidad es un requisito fundamental para que pueda ser diagnosticada. Además, se deben padecer cuatro comorbilidades: elevados niveles de triglicéridos, bajo colesterol HDL, presión sanguínea alta y elevados niveles de glucosa en sangre en estado de ayuno.

Una vez identificados los elementos necesarios para que el síndrome metabólico pueda ser considerado como tal, se indaga en cada uno de ellos para hallar las causas que los originan y que los relacionan con el resto de comorbilidades, así como con la propia multipatología.

En el proceso de búsqueda de las causas de las comorbilidades así como del propio síndrome, el metabolismo lipídico consta de gran relevancia y en numerosas ocasiones se

relaciona con las comorbilidades (Vessby *et al.*, 2003; Kawashima *et al.*, 2009; Saito *et al.*, 2014; Grundy, 1998; Carr & Brunzell *et al.*, 2004; Attie *et al.*, 2002; Dell'Aglio *et al.*, 1991; Ntambi *et al.*, 1999; Miyazaki & Ntambi, 2003; Bellenger *et al.*, 2004; Jellinger, 2009; Gutiérrez-Juárez *et al.*, 2006 y Undurti 2005). Las desaturasas son enzimas cruciales en el metabolismo lipídico puesto que son capaces de insertar insaturaciones sobre cadenas de ácidos grasos saturadas. Se distinguen tres desaturasas: D5D, D6D y D9D -o SCD1-; las cuales han aparecido en varios de los artículos que indagan sobre las causas de las comorbilidades. Para poder hallar cuál de las tres desaturasas resulta más importante hacia la enfermedad “síndrome metabólico” se realiza una búsqueda bibliográfica cruzando palabras clave que aparecen en la **Tabla 3**.

La cantidad de estudios que se hayan realizado sobre cada una de las desaturasas se ha considerado el dato más relevante, porque supone que la relación es de interés. Se compara la cantidad de artículos que crucen cada una de las desaturasas con cada comorbilidad o con el propio síndrome. Cada patología se cruza con D5D, D6D y SCD1; se compara el número de artículos hallados para cada desaturasa y de este modo se podrá determinar cuál de ellas parece tener la mayor incidencia en la patología que trate la búsqueda.

Las fuentes en las que se se introducen las palabras clave para hallar los artículos son: PubMed ( <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> ) y WOS (en inglés, Web Of Science) (<https://www.accesowok.fecyt.es/>). Los artículos que relacionen las palabras clave de búsqueda dentro de sus objetivos de estudio -en el propio título, en el *Abstract* o en la discusión/conclusiones- son los considerados en la cuenta para cada una de las combinaciones. La búsqueda sólo se llevará a cabo en el idioma que actualmente predomina en la ciencia, el inglés.

En numerosas ocasiones, al haber introducido la combinación de palabras clave pertinentes, los buscadores muestran resultados no deseados. Por ejemplo, para la combinación: “Delta-5-Desaturase” con “Metabolic Syndrome”, el buscador expone muchos artículos que únicamente contienen algunas palabras de interés por separado, como “Desaturase”, el prefijo “Delta” o algún otro “Syndrome” que no sea el metabólico. Para evitar resultados inconcluyentes, en los enlaces que mostraba cada búsqueda se ha revisado uno por uno si realmente el artículo contenía las palabras clave correspondientes. A modo de prevenir el punto anterior, en cada búsqueda se ha reducido al máximo el número de palabras, destacando las más relevantes: Para cuando se busca “Delta-5-Desaturase” únicamente se escribe “5 Desaturase”; puesto que “Delta” puede aparecer como “ $\Delta$ ”, “d” o directamente, se muestra la construcción entera como “Delta5 Desaturase”.



**Tabla 3:** Combinación de Palabras Clave para la búsqueda de la relevancia de cada una de las desaturasas en el síndrome metabólico y/o en cada una de sus comorbilidades.

<b>Búsqueda de Relevancia para:</b>	<b>Combinación de Palabras Clave:</b>
<b>Delta-5-Desaturasa</b>	Delta-5-Desaturase – D5D / Metabolic Syndrome
	Delta-5-Desaturase – D5D / Obesity – Abdominal Obesity – Central Obesity
	Delta-5-Desaturase – D5D / Dyslipidemia – Triglycerides – Cholesterol – HDL – LDL – Lipid Abnormality
	Delta-5-Desaturase – D5D / Hypertension – Blood Pressure
	Delta-5-Desaturase – D5D / Fasting Plasma Glucose – Insulin Resistance – Glucose Intolerance – Diabetes
<b>Delta-6-Desaturasa</b>	Delta-6-Desaturase – D6D / Metabolic Syndrome
	Delta-6-Desaturase – D6D / Obesity – Abdominal Obesity – Central Obesity
	Delta-6-Desaturase – D6D / Dyslipidemia – Triglycerides – Cholesterol – HDL – LDL – Lipid Abnormality
	Delta-6-Desaturase – D6D / Hypertension – Blood Pressure
	Delta-6-Desaturase – D5D / Fasting Plasma Glucose – Insulin Resistance – Glucose Intolerance – Diabetes
<b>Delta-9-Desaturasa Estearoil-CoA Desaturasa 1</b>	Delta-9-Desaturase – D9D – Stearoyl-CoA Desaturase 1 – SCD1 / Metabolic Syndrome
	Delta-9-Desaturase – D9D – Stearoyl-CoA Desaturase 1 – SCD1 / Obesity – Abdominal Obesity – Central Obesity
	Delta-9-Desaturase – D9D – Stearoyl-CoA Desaturase 1 – SCD1 / Dyslipidemia – Triglycerides – Cholesterol – HDL – LDL – Lipid Abnormality
	Delta-9-Desaturase – D9D – Stearoyl-CoA Desaturase 1 – SCD1 / Hypertension – Blood Pressure
	Delta-9-Desaturase – D9D – Stearoyl-CoA Desaturase 1 – SCD1 / Fasting Plasma Glucose – Insulin Resistance – Glucose Intolerance – Diabetes

## Resultados

Tras una búsqueda en profundidad en Web Of Science y PubMed se han recolectado la cantidad de artículos hallados para cada cruce de desaturasa con las patologías aparentes en el síndrome metabólico. Se muestran los resultados en las **Tablas 4, 5 y 6** para la **D5D, D6D y SCD1**, respectivamente.

Una vez realizada dicha búsqueda, se plasman los datos en un gráfico de barras con tal de que las diferencias entre los resultados para cada una de las desaturasa sean fácilmente detectables. Se muestran en las **Figuras 3 y 4**.

### *Delta-5-Desaturasa*

<b>D5D</b>	<b>WOS</b>	<b>PubMed</b>	<b>1990-94</b>	<b>1995-99</b>	<b>2000-04</b>	<b>2005-09</b>	<b>2010-14</b>
<b>Metabolic Syndrome</b>	14	6	0	0	0	5	9
<b>Obesity</b>	29	20	2	1	1	9	16
<b>Dyslipidemia</b>	6	4	0	2	0	1	3
<b>Triglycerides</b>	38	29	2	21	5	4	6
<b>Cholesterol</b>	59	44	6	14	15	13	11
<b>Hypertension</b>	10	8	1	4	2	1	2
<b>Blood Pressure</b>	14	12	1	7	0	2	2
<b>Fasting Plasma Glucose</b>	0	0	0	0	0	0	0
<b>Insulin Resistance</b>	27	15	0	5	2	10	12
<b>Glucose Intolerance</b>	0	0	0	0	0	0	0
<b>Diabetes</b>	42	30	4	13	8	8	9

**Tabla 4:** Resultados tras la búsqueda en la combinación de cada una de las patologías con D5D.

### *Delta-6-Desaturasa*

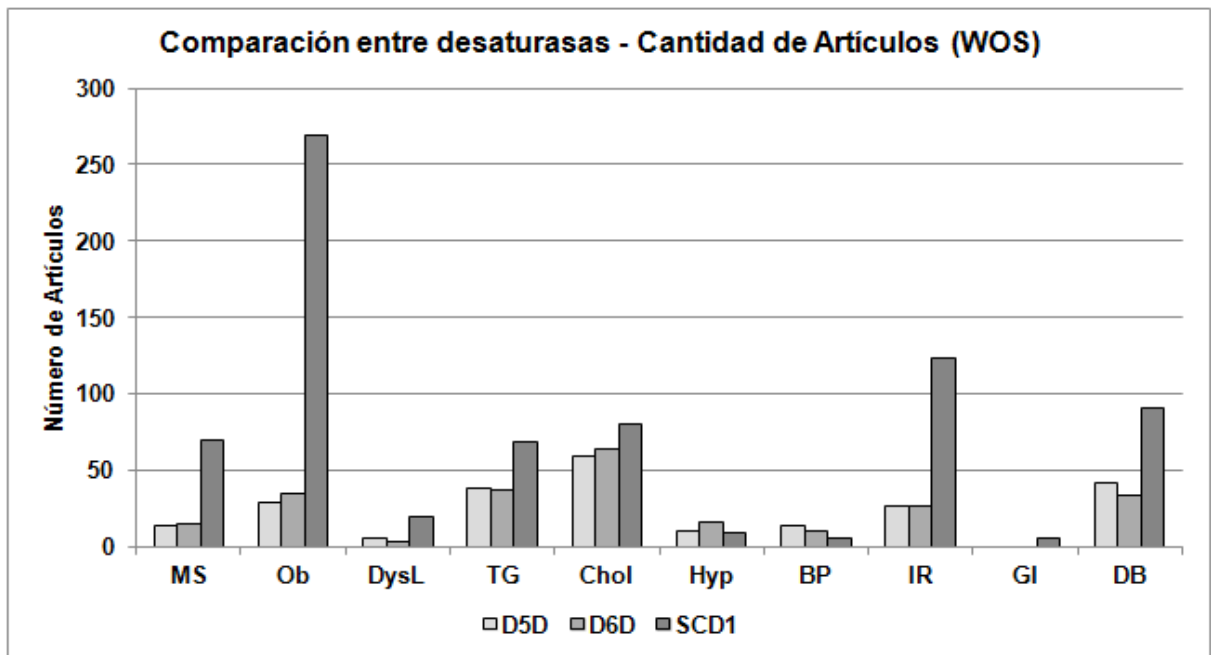
<b>D6D</b>	<b>WOS</b>	<b>PubMed</b>	<b>1990-94</b>	<b>1995-99</b>	<b>2000-04</b>	<b>2005-09</b>	<b>2010-14</b>
<b>Metabolic Syndrome</b>	15	10	0	0	2	6	7
<b>Obesity</b>	35	24	4	3	1	12	15
<b>Dyslipidemia</b>	3	3	0	0	0	0	3
<b>Triglycerides</b>	37	31	6	7	7	8	9
<b>Cholesterol</b>	64	73	5	12	8	17	22
<b>Hypertension</b>	16	11	1	7	3	2	3
<b>Blood Pressure</b>	10	10	0	4	1	4	1
<b>Fasting Plasma Glucose</b>	0	0	0	0	0	0	0
<b>Insulin Resistance</b>	27	14	0	0	4	11	12
<b>Glucose Intolerance</b>	0	0	0	0	0	0	0
<b>Diabetes</b>	34	31	1	4	9	7	13

Tabla 5: Resultados tras la búsqueda en la combinación de cada una de las patologías con D6D.

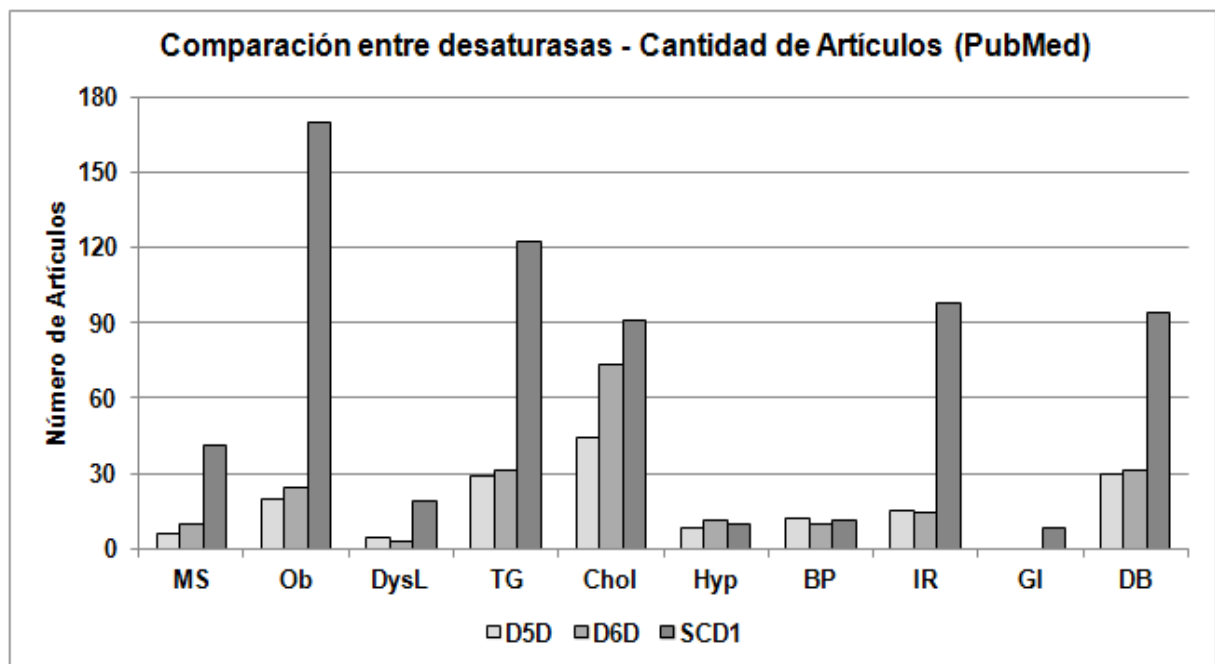
### *Estearoil-CoA Desaturasa 1 (Delta-9-Desaturasa)*

<b>SCD1</b>	<b>WOS</b>	<b>PubMed</b>	<b>1990-94</b>	<b>1995-99</b>	<b>2000-04</b>	<b>2005-09</b>	<b>2010-14</b>
<b>Metabolic Syndrome</b>	70	41	0	1	5	23	41
<b>Obesity</b>	269	270	0	1	13	121	134
<b>Dyslipidemia</b>	20	19	0	0	0	10	10
<b>Triglycerides</b>	69	122	0	0	12	23	34
<b>Cholesterol</b>	80	91	0	1	17	22	40
<b>Hypertension</b>	9	10	0	1	2	4	2
<b>Blood Pressure</b>	5	11	0	1	0	2	2
<b>Fasting Plasma Glucose</b>	0	0	0	0	0	0	0
<b>Insulin Resistance</b>	123	98	0	2	9	53	59
<b>Glucose Intolerance</b>	6	8	0	0	1	3	2
<b>Diabetes</b>	91	94	0	1	11	56	23

Tabla 6: Resultados tras la búsqueda en la combinación de cada una de las patologías con SCD1.



**Figura 3:** Gráfico que compara la cantidad de artículos hallados de cada patología para cada una de las desaturasas en el buscador Web Of Science.



**Figura 4:** Gráfico que compara la cantidad de artículos hallados de cada patología para cada una de las desaturasas en el buscador PubMed.

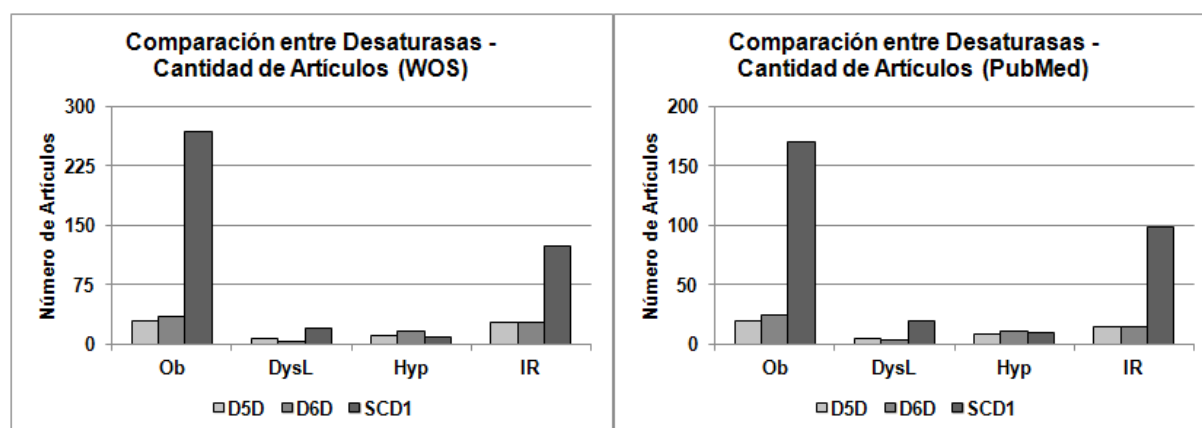
En las **Figuras 3 y 4** se compara la cantidad de artículos hallados que relacionen cada patología con cada una de las desaturasas: D5D, D6D y SCD1. La desaturasa sobre la que mayor cantidad de artículos hay es la SCD1, así como con la que más han sido relacionadas

todas y cada una de las patologías; exceptuando la búsqueda para la relación con la hipertensión, en la que D6D presenta más artículos en las que se relacionen que SCD1 y D5D en ambos buscadores; así como para la presión sanguínea, en la que D5D encabeza la cantidad de artículos.

Las desaturasas son unas enzimas encargadas de insertar insaturaciones en los ácidos grasos de cadena larga para formar MUFAs o PUFAs. En cuanto a la síntesis endógena se refiere: Se forma ácido palmitoleico (16:1 n-7) y ácido oleico (18:1 n-9) a partir del ácido palmítico (16:0) y del ácido esteárico (18:0) mediante la acción de SCD1; D6D es la encargada de catalizar la formación de Hexadecadienoico (16:2 n-7) -a partir del ácido palmitoleico- y Octadecadienoico -a partir del ácido oleico-; Tras la acción de una elongasa, D5D cataliza el paso de Octadecadienoico a Octadecatrienoico (18:3 n-7) y de Eicosadienoico a Eicosatrienoico (20:3 n-9).

D5D y D6D juegan un papel crucial en la síntesis de PUFAs a partir de MUFAs esenciales y en varias de las búsquedas que se han llevado a cabo, han aparecido varios artículos que investigaban la relación entre estas desaturasas con la metabolización de ácidos grasos esenciales. Estos artículos se han tenido en cuenta en la contabilización puesto que albergaban las palabras clave requeridas.

Según los datos que se han mostrado anteriormente y como queda plasmado en las **figuras 3 y 4**, de todas las desaturasas, SCD1 es sobre la que existe el mayor número de artículos que la relacionan con las patologías características del síndrome metabólico (**Figura 5**). De este modo, se puede afirmar que SCD1 es la desaturasa con la que las cuatro comorbilidades del síndrome metabólico guardan mayor relación.

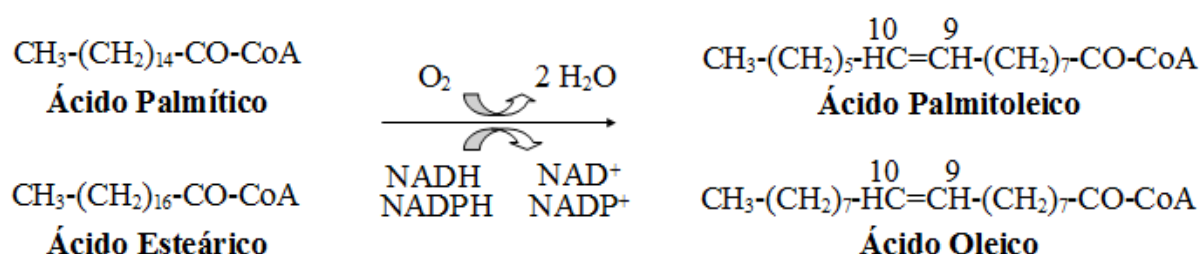


**Figura 5:** Gráfico que compara la cantidad de artículos hallados de cada comorbilidad del síndrome metabólico para cada una de las desaturasas en el buscadores Web Of Science y PubMed.

## Discusión

SCD1 es una enzima oxidasa de función mixta esencial en la formación de MUFAs, introduciendo un doble enlace *cis* en la posición  $\Delta^9$  de las cadenas de ácidos grasos. Los sustratos hacia los que presenta mayor afinidad son el ácido palmítico (16:0) y el ácido esteárico (18:0), catalizando su conversión a ácido palmitoleico (16:1 n-7) y ácido oleico (18:1 n-9) respectivamente (**Figura 6**). Estos ácidos grasos son imprescindibles en de la membrana plasmática de los fosfolípidos, de triglicéridos, de ésteres de colesterol y de los ésteres de cera (un éster de un ácido graso y un alcohol). Los fosfolípidos determinan la fluidez de las membranas plasmáticas, así como en la composición de los ésteres de colesterol y de triglicéridos, que a su vez afectan al metabolismo lipídico y a la adiposidad (Ntambi *et al.*, 2002).

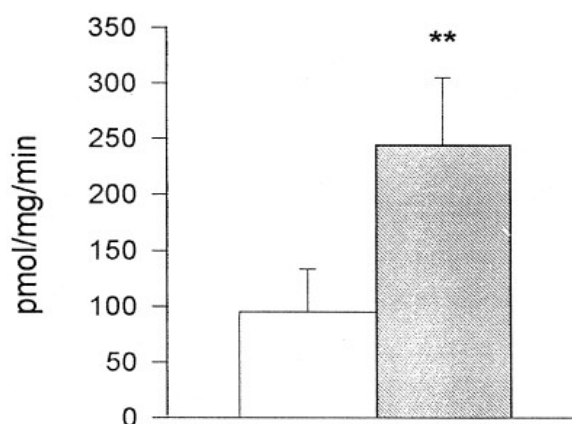
En la desaturación de SCD1, la enzima elimina el átomo de hidrógeno del noveno carbono en primer lugar, para después hacer lo mismo en el C-10. Para poder realizar esta acción, la unión entre el C-9 y el C-10 debe estar perfectamente posicionada con respecto al centro dihierro de la enzima. La desaturación del ácido graso es una reacción de oxidación que requiere oxígeno molecular -se libera en forma de agua tras la reacción- y dos electrones (Miyazaki & Ntambi, 2003).



**Figura 6:** Reacción de desaturación llevada a cabo por SCD1.

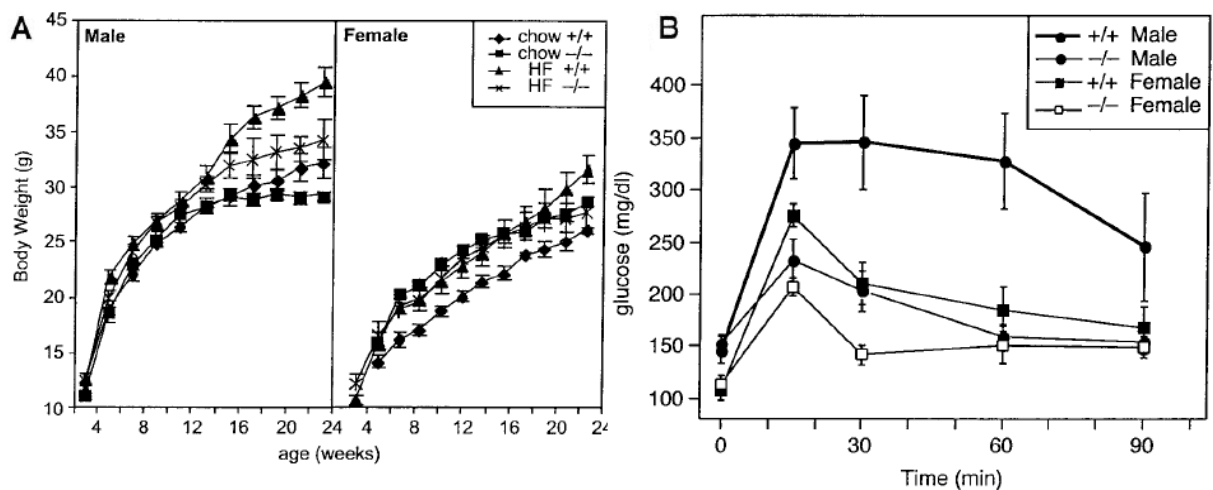
Según los datos que se representan en la **figura 5**, para la hipertensión, SCD1 no es la que más artículos presenta respecto a las otras desaturasas. No obstante, en el estudio realizado por El Hafidi *et al.*, 2001 -el artículo de mayor relevancia que relaciona desaturasas con hipertensión-, se alimentaron ratas con una dieta rica en sacarosa para inducir hipertensión y después se realizó un análisis sobre los cambios en SCD1, en la composición lipídica del suero sanguíneo y en los microsomas hepáticos. Al analizar la composición lipídica se observó un aumento en las proporciones de ácido palmitoleico y de ácido oleico

indicando un aumento en la actividad de SCD1 (**Figura 7**). Por otro lado, el ácido oleico -uno de los productos de la reacción de SCD1-, es considerado como un inductor de hipertensión (Grekin *et al.*, 1995).



**Figura 7:** Niveles de expresión de SCD1 en pmol/mg/min. La barra de color blanco representa a las ratas control, la barra de color gris a las ratas con dieta rica en sacarosa. \*\* $P < 0,01$ . Imagen extraída de El Hafidi *et al.*, 2001.

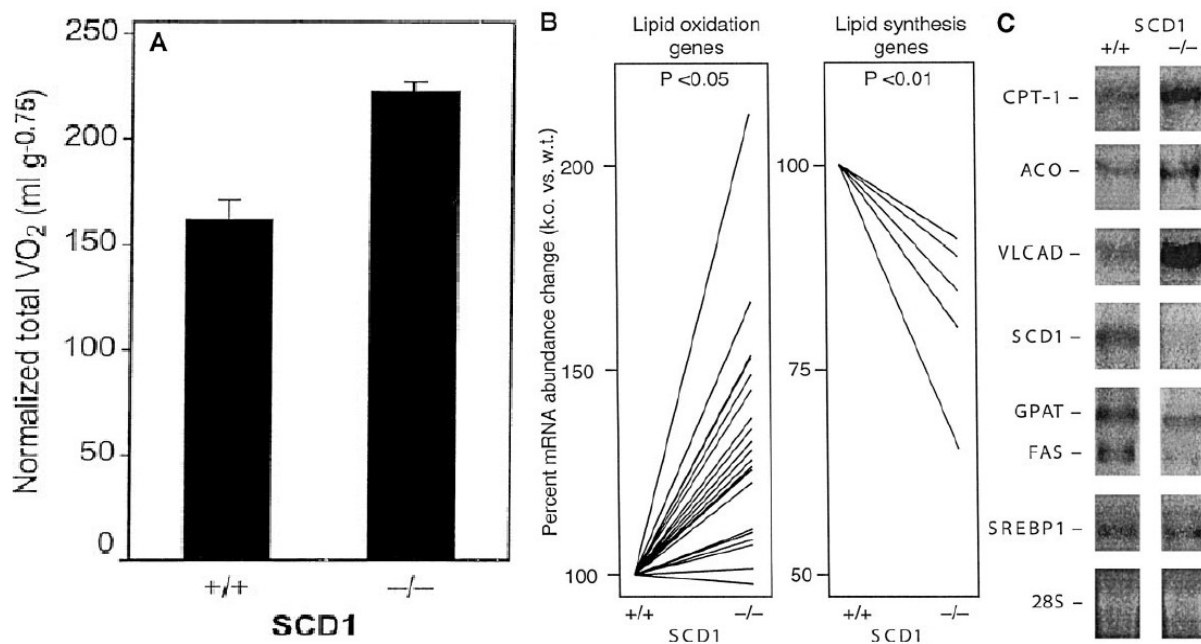
En el estudio realizado por Ntambi *et al.*, 2002, se comparan ratas Wistar silvestres y ratas con el gen SCD1 *knockout* (también denominadas como ratas SCD1 *-/-*) para observar las diferencias metabólicas entre las unas y las otras ante dos tipos de dieta: Dieta de pienso -nutricionalmente equilibrada- y dieta rica en grasa. Cuando a las ratas se las somete a una dieta basada en pienso, tanto las tipo silvestre como las SCD1 *-/-* presentan un peso similar, con la diferencia de que las ratas SCD1 *-/-* se alimentan un 25% más que las tipo silvestre. La diferencia más amplia se da entre el peso de las ratas silvestres y las SCD1 *-/-* con alimentación rica en grasa (**Figura 8A**). La sensibilidad a la insulina aumenta en las ratas SCD1 *-/-*, el pico de glucosa no es tan elevado y el descenso de sus niveles en sangre es más reducido; mientras que en las ratas silvestres la subida de glucosa es mucho mayor y su descenso más exagerado (**Figura 8B**). Además, el consumo de oxígeno es mayor en los SCD1 *-/-* que en las silvestres (**Figura 9A**).



**Figura 8:** (A) Seguimiento del peso de las ratas salvajes y de las SCD1 -/- en gramos, se observa que la mayor diferencia de peso está entre las ratas alimentadas con dieta elevada en lípidos. (B) Crecimiento del pico de glucosa para los distintos grupos de estudio: La bajada se acentúa en menor grado en las ratas -/- así como el valor inferior del pico más alto. Ntambi *et al.*, 2002.

En cuanto al metabolismo lipídico se refiere, los niveles de expresión de enzimas lipogénicos como SREBP-1, FAS y GPAT son más bajos en los SCD1 -/- (**Figura 9B y 9C**). La baja expresión de SREBP-1 tiene efectos en las rutas metabólicas que regula -papel principal en el control de la expresión de muchos enzimas lipogénicos-. La insulina y el colesterol inducen positivamente la expresión de SREBP-1, haciendo crecer los niveles de triglicéridos en el hígado. En las ratas SCD1 *knockout*, esta inducción no es tan elevada, atenuando la síntesis de triglicéridos y la secreción de VLDL (Cohen *et al.*, 2002). La expresión de los genes de oxidación lipídica PPAR aparecen sobre-expresados en el hígado de las ratas SCD1 -/- (**Figura 9B**). Según Ntambi *et al.*, 2002, una deficiencia de SCD1 induce la activación de la ruta de señalización PPAR directa o indirectamente; así como regula a la baja la expresión de SREBP-1, haciendo disminuir la síntesis lipídica. Estos cambios metabólicos convierten SCD1 en una diana molecular para varios desórdenes relacionados con el síndrome metabólico.



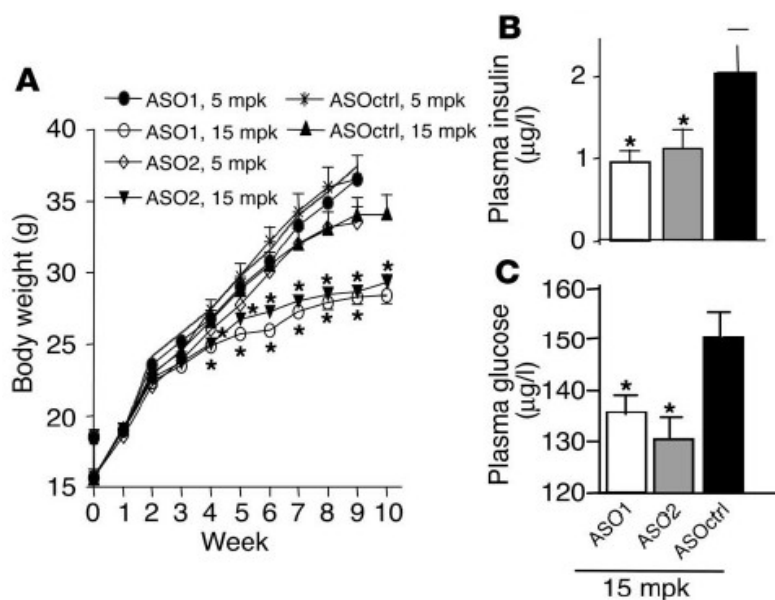


**Figura 9:** (A) Consumo de oxígeno total normalizado tras un período de 23 horas, en ml·g<sup>-0.75</sup>. (B) Niveles de expresión de los genes de oxidación lipídica (izquierda) y síntesis lipídica (derecha) entre los ratones tipo salvaje y los SCD1 -/-; medidas en porcentaje del cambio de la abundancia del mRNA -se considera como 100% los niveles de expresión de las ratas salvajes. (C) Análisis Northern Blot de los genes de oxidación y síntesis lipídica (SREBP-1, FAS y GPAT) en los ratones salvajes y en los SCD1 -/-. Ntambi *et al.*, 2002.

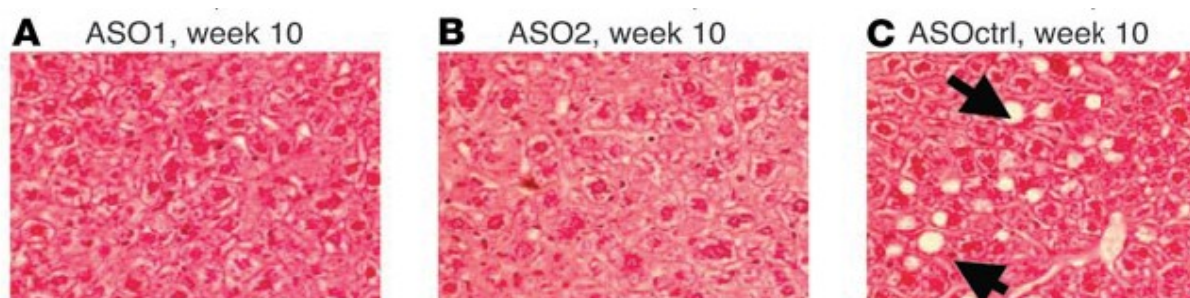
Los niveles de leptina aparecen bajos en las ratas SCD1 -/-. En el estudio realizado por Cohen *et al.*, 2002 en ratas Asebia, se observó que la leptina reprimía los niveles de mRNA hepático de SCD1. Las ratas con falta de SCD1 eran hipermetabólicas y no obesas. Las ratas *ob/ob* (obesidad determinada genéticamente a causa de tener el gen *Ob* mutado) que también tenían SCD1 mutado, presentaban hígados histológicamente normales y niveles de triglicéridos y de VLDL reducidos. Se sugiere que la inhibición de la expresión de SCD1 es un componente importante de la acción metabólica de la leptina.

Por otro lado, según Zheng *et al.*, 1999, las ratas SCD1 *knockout*, a la larga, desarrollaban alopecia y problemas capilares. Jiang *et al.*, 2005 llevaron a cabo un experimento en el que se utilizó una secuencia oligonucleotídica antisentido (en inglés, *Antisense Oligonucleotide* o ASO) como tratamiento para inhibir la expresión y la actividad de SCD1 *in vivo* y así estudiar los efectos farmacológicos que provoca la inhibición de SCD1 en la regulación metabólica. Se realizaron dos tipos de ASOs distintos: ASO1 y ASO2, así como un ASOctrl en función de control negativo; además en varios de los experimentos se variaron las concentraciones, yendo de 5 mpk (mg por kg) a 15 mpk. En los resultados se

muestra que los ASO para SCD1 reducen su expresión *in vitro* y en el tratamiento *in vivo*. Mejoraba sensibilidad a la insulina en ratas con dieta rica en grasa sin que los animales de experimentación desarrollaran alopecia ni problemas capilares, pero previnieron la obesidad inducida por la dieta (**Figura 10**); se mostró una disminución de los depósitos grasos en el hígado en los sujetos tratados con ASO SCD1 (**Figura 11**).

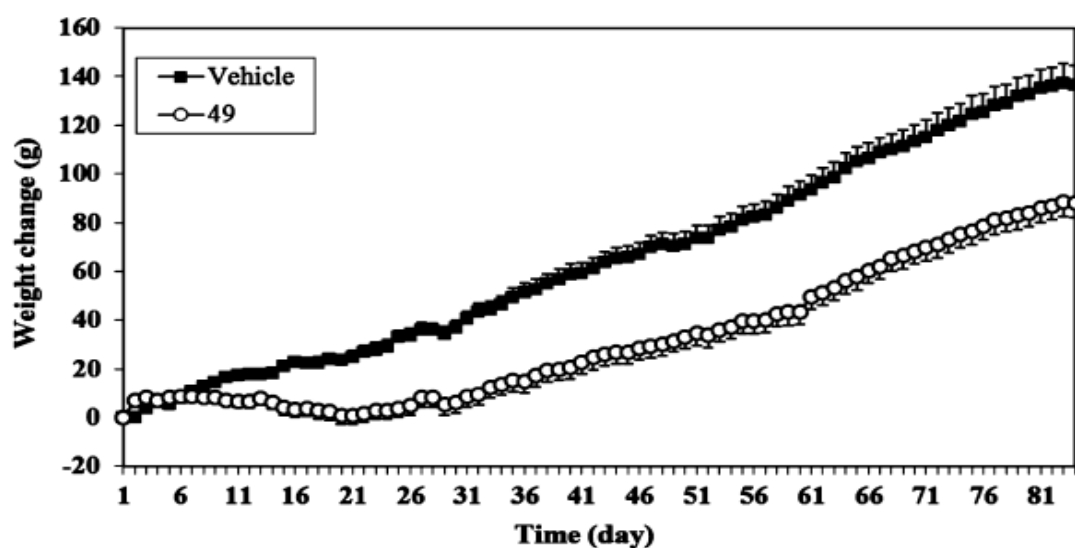


**Figura 10:** (A) Peso corporal en gramos de las ratas para cada uno de los tratamientos que seguían -distinción de los tratamientos en la leyenda, su valor se da en mpk-. (B) Insulina plasmática para cada uno de los tratamientos en µg/l. (C) Glucosa plasmática para cada uno de los tratamientos en µg/l. Imágenes extraídas de Jiang *et al.*, 2005.

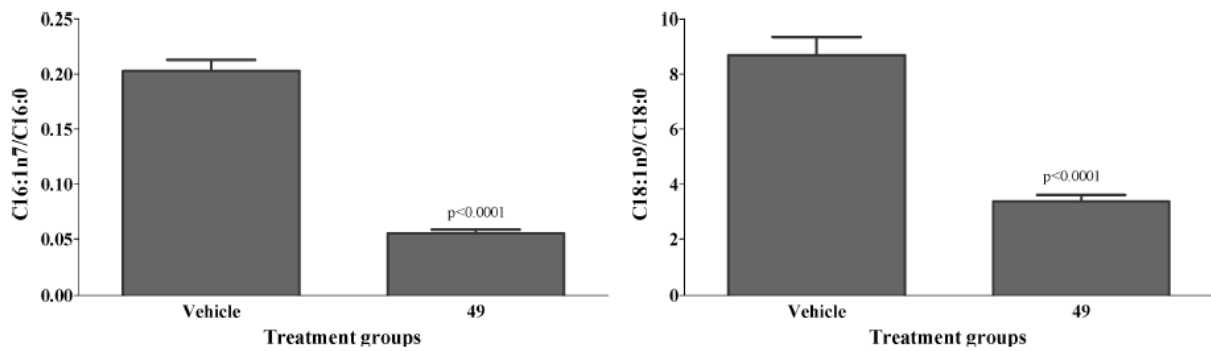


**Figura 11:** Cortes histológicos (hematoxilina-eosina) que muestran la disminución de la deposición de grasa en los sujetos tratados con ASO SCD1. Imágenes extraídas de Jiang *et al.*, 2005.

Desde el año 2005 se han descubierto varios compuestos capaces de inhibir la actividad de SCD1 (Jiang *et al.*, 2005). El estudio realizado por Zhang *et al.*, 2012 (Zaihui Zhang es titular de tres de las cinco patentes de compuestos capaces de inhibir SCD1), se descubre una serie de compuestos basados en piperazinyipyridazine, muy selectivos, potentes y que pueden ser suministrados de forma oral. Para poder descubrir el inhibidor más eficaz de toda la serie, se realizó un *screening* farmacológico (del inglés, *high throughput screening campaign* o cribado de alto rendimiento) que descubrió una serie de compuestos de pyridin-2-ylpiperazine con actividad micromolecular contra SCD1 de rata. Tras una optimización de la búsqueda más específica, se identifica al denominado compuesto 49 (XEN103), con una ED<sub>50</sub> de 0,8 mg/kg (Dosis Eficaz 50) y una IC<sub>50</sub> de 14 nM (Concentración Inhibitoria 50) con una biodisponibilidad oral de F=49%. Cuando se lleva a cabo el estudio *in vivo* mediante administración oral en ratas Zucker Fatty se demuestra una reducción del peso corporal (**Imagen 12**), una disminución del índice de desaturación (**Figura 13**) mejorando incluso los parámetros observados en los SCD1 *knockout*, y sin los efectos adversos que la falta del gen *Scd1* produce: sequedad capilar, dérmica y ocular.



**Imagen 12:** Peso corporal de las ratas control y de las ratas con suministro del compuesto 49 (XEN103) vía oral, dosis de 1 mg/kg dos veces al día. Imagen extraída de Zhang *et al.*, 2012.

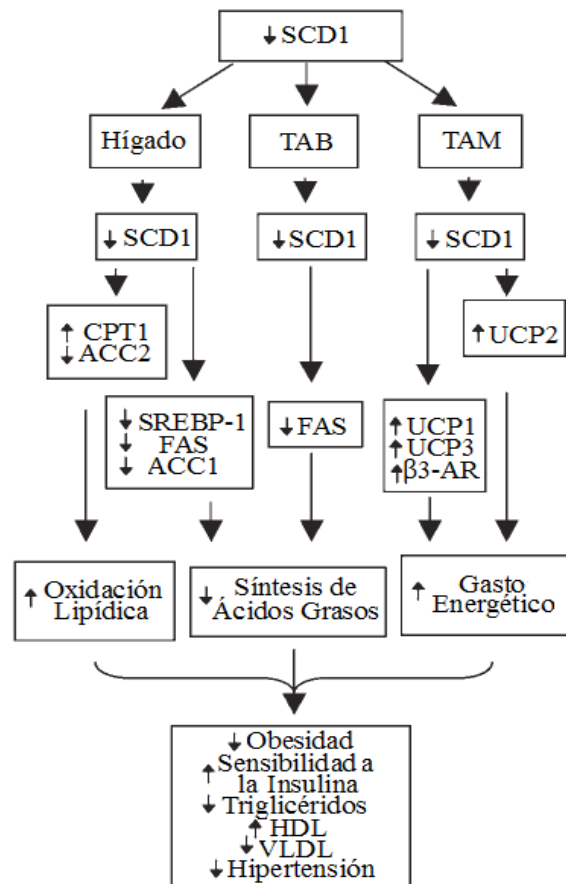


**Figura 13:** Muestra de la disminución del Índice de Desaturación para ácido palmítoleico (izq) y ácido oleico (der) en ratas tratadas con el compuesto 49 (XEN103). Imagen extraída de Zhang *et al.*, 2012.

### Consideraciones Finales

La insaturación que cataliza SCD1 no es suficiente para explicar la relevancia que esta enzima presenta en el síndrome metabólico. Tras su acción, son muchas las rutas metabólicas que resultan afectadas. A día de hoy, se desconocen los mecanismos por los cuáles SCD1 afecta a dichas rutas. Este podría ser un objetivo de estudio interesante para futuras investigaciones.

SCD1 es una enzima clave en el síndrome metabólico, no obstante, no debe ser considerada como la única responsable ni como única diana molecular a tener en cuenta al tratar esta enfermedad. El síndrome metabólico es una enfermedad adquirida, debida a unos hábitos de vida poco saludables; principalmente la mala alimentación y la falta de ejercicio. Actualmente, como remedio a esta enfermedad, se trata con fármacos contra cada una de sus patologías por separado; el tener una diana molecular única que es relevante para cada comorbilidad -como es SCD1-, plantea la posibilidad de un tratamiento simplificado con un único fármaco.



**Figura 14:** Procesos y consecuencias en las que SCD1 está involucrado.

## **Conclusión**

La inhibición de SCD1 puede ser un enfoque interesante para el tratamiento de la obesidad y del síndrome metabólico.

## **Bibliografía**

**Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R % Borén J.** 2008. *Overproduction of Very Low-Density Lipoproteins is the Hallmark of the Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome.* Journal Of The American Heart Association. Vol 28. Págs 1225-1236. VC 214.

**Alberti KGMM, Aschner P, Assal JP, Bennet PH, Groop L, Jervell J, Kanazawa Y, Keen E, Klein R, Mbanya JC, McCarty D, Motala A, Pan XR, Ramachandran A, Samad N, Unwin N, Vardi P, Zimmet PZ.** 1999. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.* Whorld Health Organization. VC 5251.

**Attie AD, Krauss RM, Gray-Keller MP, Brownlie A, Miyazaki, Kastelein JJ, Lusis AJ, Stalenhoef AFH, Stoehr JP, Hayden MR & Ntambi JM.** 2002. *Relationship between stearyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia.* Journal of Lipid Research. Vol 43. Págs 1899-1907. VC 212.

**Bellenger J, Bellenger S, Clément L, Mandard S, Diot C, Poisson JP & Narce M.** 2004. *A new hypotensive polyunsaturated fatty acid dietary combination regulates oleic acid accumulation by suppression of stearyl-CoA desaturase 1 gene expression in the SHR model of genetic hypertension.* The FASEB Journal. Vol 18. Págs 73-91. VC 24.

**Cameron AJ, Shaw JE & Zimmet PZ.** 2004. *The Metabolic Syndrome: Prevalence in worldwide populations.* Endocrinology Metabolism Clinics of North America. Vol 33. Págs 351-375. VC 649.

**Carr MC & Brunzell JD.** 2004. *Abdominal Obesity and Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome: Importance of Type 2 Diabetes and Familial Combined Hyperlipidemia in Coronary Artery Disease Risk.* The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol 6. Págs 2601-2607. VC 177.

**Chandalia M, Abate N, Garg A, Stray-Gundersen J & Grundy SM.** 1999. *Relationship between Generalized and Upper Body Obesity to Insulin Resistance in Asian Indian Men.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Vol 84. Págs 2329-2335. VC 208.

**Cho HP, Nakamura MT & Clarke SD.** 1999. *Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian  $\Delta$ -5 desaturase.* Journal of Biological Chemistry. Vol 274. Págs 335-339. VC 359.

**Cho HP, Nakamura MT & Clarke SD.** 1999. *Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian  $\Delta$ -6 desaturase.* Journal of Biological Chemistry. Vol 274. Págs 471-477. VC 359.

**Cohen P, Miyazaki M, Socci ND, Hagge-Greenberg A, Liedtke W, Soukas AA, Sharma R, Hudgins LC, Ntambi JM & Friedman M.** 2002. *Role for Stearoyl-CoA Desaturase-1 in Leptin-Mediated Weight Loss.* Science. Vol 297. Págs 240-243.

**Cordero A, Alegría E, León M.** 2005. *Prevalencia del Síndrome Metabólico.* Revista Española de Cardiología. Vol 5. Págs 5-11. VC 27.

**Dell'Aglio D, Ferrari P, Zavaroni I, Passeri M & Reaven GM.** 1991. *Abnormalities of Insulin and Lipid Metabolism in Milan Hypertensive Rats.* American Journal of Hypertension. Vol 4. Págs 773-775. VC 49.

**Després JP & Lemieux I.** 2006. *Abdominal obesity and metabolic syndrome.* Nature. Vol 444. Págs 881-887. VC 1152.

**Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ.** 2005. *The Metabolic Syndrome.* The Lancet. Vol 365. Págs 1415-1428. VC 183.

**El Atat F, Aneja A, McFarlane S & Sowers J.** 2003. *Obesity and Hypertension.* Endocrinology Metabolism Clinics of North America. Vol 4. Págs 823-854. VC 38.

**El Hafidi M, Cuéllar A, Ramírez J, Baños G.** 2001. *Effect of sucrose addition to drinking water, that induces hypertension in the rats on liver microsomal D9 y D5-desaturase activities.* Journal Of Nutritional Biochemistry. Vol 12. Págs 396-403. VC 18.

**Ferreira-González I.** 2014. *Epidemiología de la Enfermedad Coronaria.* Revista Española de Cardiología. Vol 67. Págs 139-144. VC 0.

**Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM.** 2007. *Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies.* Journal of the American College of Cardiology. Vol 49. Págs 403-414. VC 610.

**Gutiérrez-Juárez R, Pocai A, Mulas C, Ono H, Bhanot S, Monia BP & Rosseti L.** 2006. *Critical role of Stearoyl-CoA Desaturase-1 (SCD1) in the onset of diet-induced hepatic insulin resistance.* The Journal of Clinical Investigation. Vol 116. Págs 1686-1695. VC 153.

**Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS.** 1995. *Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension.* Hypertension. Vol 26. Págs 193-198. VC 82.

**Grundy SM.** 1998. *Hypertriglyceridemia, Atherogenic Dyslipidemia, and the Metabolic Syndrome.* American Journal of Cardiology. Vol 81. Págs 18-25. VC 199.

**Jellinger PJ.** 2009. *Metabolic Consequences of Hyperglycemia and Insulin Resistance.* Insulin. Vol 8. Págs 30-42. VC 21.

**Jiang G, Zhihua L, Liu F, Ellsworth K, Dallas-Yang Q, Wu M, Ronan J, Esau C, Murphy C, Szalkowski D, Bergeron R, Doebber T & Zhang BB.** 2005. *Prevention of Obesity in mice by Antisense Oligonucleotide inhibitors of stearyl-CoA Desaturase-1.* The Journal Of Clinical Investigation. Vol 115. Págs 1030-1038. VC 215.

**Kawashima A, Sugawara S, Okita M, Akahane T, Fukuki K, Hashiuchi M, Kataoka C, Tsukamoto I.** 2009. *Plasma fatty acid composition, estimated desaturase activities, and intakes of energy and nutrient in Japanese men with abdominal obesity or metabolic syndrome.* Journal of Nutritional Science and Vitaminology. Vol 55. Págs 400-406. VC 19.

**Mataix JV & Sánchez F de M.** 2002. *Nutrición y Alimentación Humana: Nutrientes y Alimentos. Vol I.* Ediciones Ergon. ISBN 978-84-847-3089-7.

**Miyazaki M & Ntambi J.** 2003. *Role of Stearyl-CoA Desaturase in Lipid Metabolism.* Prostaglandines, Leukotriens and Essential Fatty Acids. Vol 68. Págs 113-121. VC 0.

**Modan M, Halkin H, Almog S, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A & Fuchs Z.** 1985. *Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance.* Journal of Clinical Investigation. Vol 75. Págs 809-817. VC 1437.

**Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL & Eisenberg MJ.** 2010. *The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis.* Journal of the American College of Cardiology. Vol 56. Págs 1113-1132. VC 364.

**Narce M & Poisson JP.** 1995. *Age-Related Depletion of Linoleic Acid Desaturation in Liver Microsomes from Young Spontaneously Hypertensive Rats.* Prostaglandines, Leukotriens and Essential Fatty Acids. Vol 53. Págs 59-63. VC 23.

**Nelson DL & Cox MM.** 2009. *Lehninger. Principios de Bioquímica.* 5ª Edición. Ediciones Omega. ISBN 978-84-282-1486-5.

**Ntambi JM.** 1999. *Regulation of Stearoyl-CoA Desaturase by Polyunsaturated Fatty Acids and Cholesterol.* Journal of Lipid Research. Vol 40. Págs 1549-1558. VC 379.

**Ntambi JM, Miyazaki M, Stoehr JP, Lan H, Kendziorski CM, Yandell BS, Song Y, Cohen P, Friedman JM & Attie A.** 2002. *Loss of Stearoyl-CoA Desaturase-1 function protects mice against adiposity.* Proceedings of the National Academy Series. Vol 99. Págs 11482-11486. VC 537.

**Saito E, Okada T, Abe Y, Odaka M, Kuromori Y, Iwata F, Hara M, Mugishima H, Kitamura Y.** 2014. *Relationship between estimated fatty acid desaturase activities and abdominal adiposity in Japanese children.* Obesity Research & Clinical Practice. Vol 8. Págs 266-270. VC 0.

**Undurti N Das.** 2005. *A defect in the activity of  $\Delta^6$  and  $\Delta^5$  desaturases may be a factor predisposing to the development of insulin resistance syndrome.* Prostaglandines, Leukotriens and Essential Fatty Acids. Vol 72. Págs 343-350. VC 20.

**van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL.** 2009. *Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue.* Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. Vol 18. 2569-2578. VC 140.

**Vessby B.** 2003. *Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome.* Current Opinion in Lipidology. Vol 14. Págs 9-15. VC 133.

**Zhang Z, Sun S, Kodumuru V, Hou D, Liu S, Chakka N, Sviridov S, Chowdhury S, McLaren DG, Ratkay LG, Khakh K, Cheng X, Cschwend HW, Kamboj R, Fu J & Winther MD.** 2012. *Discovery of Piperazin-1-ylpyridazine-Based Potent and Selective Stearoyl-CoA Desaturase-1 Inhibitors for the Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome.* Journal Of Medical Chemistry. Vol 56. Págs 568-583. VC 6.

**Zheng Y, Eilertsen KJ, Ge L, Zhang L, Sundberg JP, Prouty SM, Stenn KS & Parimoo S.** 1999. *Scd1 is expressed in sebaceous glands and is disrupted in the asebia mouse.* Nature Genetics. Vol 23. Págs 268-270. VC 141.