LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Un nuevo inhibidor oral de la delta-5-desaturasa previene las lesiones ateroscleróticas y se acompaña de cambios en la composición de los ácidos grasos y en la producción de eicosanoides en ratones knockout para ApoE - Revisión de las pruebas

D.ssa M. Mondini[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si el bloqueo farmacológico de la delta-5-desaturasa, enzima que convierte el DGLA (ácido dihomo-gamma-linolénico) en ácido araquidónico, puede influir en la aterosclerosis en ratones genéticamente predispuestos a la formación de placas. En ratones knockout para ApoE alimentados con una dieta occidental, el tratamiento oral con el compuesto-326 durante 15 semanas redujo la progresión de las lesiones en la aorta, disminuyó el ácido araquidónico y aumentó el DGLA, sin modificar el colesterol total ni los triglicéridos plasmáticos.En el párrafo 5.3.3 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la investigación contribuye a la narrativa según la cual la conversión DGLA→ácido araquidónico representa un nodo regulable que modifica la disponibilidad de mediadores lipídicos implicados en la inflamación. Evidencias independientes confirman con buena coherencia el paso bioquímico y el cambio de los eicosanoides; los resultados sobre la aterosclerosis, sin embargo, no son uniformes entre los modelos experimentales. La conclusión es, por tanto, mecanicistamente sólida pero no trasladable directamente a la prevención clínica en humanos.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24461968

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si la inhibición selectiva de la delta-5-desaturasa podría ralentizar la aterosclerosis, es decir, la acumulación de placas en la pared arterial. La hipótesis era lineal: al reducir la actividad de la enzima que convierte el DGLA en ácido araquidónico, disminuiría la disponibilidad de ácido araquidónico para producir ciertos eicosanoides, moléculas lipídicas locales que pueden modular la inflamación, la función vascular y la coagulación.La pertinencia con el apartado 5.3.3 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi se refiere precisamente al segmento DGLA ácidoaraquidónico remodelaciónde los eicosanoides lesiones vasculares. El estudio no evalúa directamente la hiperinsulinemia, el eje insulina–SREBP-1c–desaturasa ni la conversión en humanos. Sin embargo, puede documentar, en un modelo murino, que el bloqueo farmacológico de la enzima cambia la relación entre sustrato y producto y se acompaña de menores lesiones ateroscleróticas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

La publicación disponible en forma de resumen describe un experimento animal realizado en ratones knockout para ApoE, carentes de apolipoproteína E y, por tanto, susceptibles al desarrollo de aterosclerosis cuando reciben una dieta occidental rica en grasas. Los animales recibieron por vía oral el compuesto-326, un inhibidor selectivo de la delta-5-desaturasa, a una dosis de 3–10 mg/kg al día durante 15 semanas.Los resultados evaluados incluyeron la progresión de las lesiones ateroscleróticas en la aorta, los niveles de ácido araquidónico y DGLA en el hígado y en la sangre, la producción de eicosanoides por parte de las células sanguíneas y los lípidos plasmáticos. El resumen no indica el tamaño de los grupos, el sexo ni la edad de los animales, la composición cuantitativa de la dieta, los procedimientos de aleatorización, los posibles criterios de exclusión, las técnicas analíticas detalladas ni los valores estadísticos completos. Esta información no figura en el material disponible.

4. RESULTADOS

El resultado principal fue una reducción significativa de la progresión de las lesiones ateroscleróticas aórticas en los ratones tratados con el compuesto 326 en comparación con los controles. En términos prácticos, los animales tratados desarrollaron menos enfermedad visible en la pared de la aorta. El resumen no indica la magnitud numérica de la reducción, los intervalos de confianza ni los valores P.El fármaco redujo significativamente el ácido araquidónico y aumentó significativamente el DGLA en el hígado y en la sangre. Esta dirección del efecto es coherente con el bloqueo de la delta-5-desaturasa: el sustrato DGLA se acumula, mientras que el producto, el ácido araquidónico, disminuye. Paralelamente, disminuyó la producción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico y aumentó la de eicosanoides derivados del DGLA en las células sanguíneas.El colesterol total y los triglicéridos plasmáticos no se vieron modificados por el tratamiento. Este elemento es importante porque indica que, en este modelo, la menor extensión de las lesiones no iba acompañada de una reducción medible de estos dos lípidos circulantes. Sin embargo, no demuestra que el mecanismo sea exclusivamente inflamatorio: otros cambios metabólicos o vasculares no descritos en el resumen podrían haber contribuido al resultado.

5. INTERPRETACIÓN

En términos sencillos, la delta-5-desaturasa actúa como un paso de transformación: convierte una molécula, el DGLA, en otra, el ácido araquidónico. Por lo tanto, reducir su actividad modifica los materiales disponibles para producir diferentes eicosanoides. El estudio analizado muestra que este cambio metabólico ocurrió en ratones y estuvo acompañado de una menor progresión de las placas arteriales.El segmento documentado directamente es: inhibición de la delta-5-desaturasa aumento del DGLA y reducción del ácido araquidónico disminución de los eicosanoides derivados del ácido araquidónico y aumento de los derivados del DGLA menores lesiones aórticas en el modelo ApoE knockout. La conexión con la inflamación crónica es biológicamente plausible, ya que numerosos eicosanoides influyen en las células inmunitarias y en la pared vascular, pero el resumen no permite atribuir el resultado a un único

mediador ni demostrar una relación causal idéntica en humanos.La afirmación de que el ácido araquidónico es solo un precursor proinflamatorio sería excesivamente simplista. El ácido araquidónico origina mediadores con efectos diversos, a veces proinflamatorios y otras veces involucrados en la resolución o regulación de la respuesta biológica. Por ello, el efecto final de la inhibición de FADS1, el gen que codifica la delta-5-desaturasa, depende del tejido, la dieta, el tipo de célula y el modelo de enfermedad.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación independiente se refiere al paso bioquímico central. En ratones con inactivación genética completa de Fads1, Fan y sus colegas observaron un aumento del DGLA y una reducción del ácido araquidónico en los tejidos; además, aumentaron las prostaglandinas de la serie 1 derivadas del DGLA y disminuyeron las de la serie 2 derivadas del ácido araquidónico [1]. Esto confirma directamente que la pérdida de la delta-5-desaturasa remodela la relación DGLA/ácido araquidónico y la producción de mediadores lipídicos. La limitación es relevante: la eliminación genética total de la enzima es más drástica que la inhibición farmacológica parcial y produjo alteraciones importantes en el crecimiento y la supervivencia en los ratones.Un segundo estudio independiente evaluó ratones knockout para Fads1 sobre un fondo ApoE knockout y alimentados con una dieta occidental. En este modelo, los ratones carentes de Fads1 presentaron un 40% menos de placa ateromatosa en la aorta en comparación con los controles y, de manera coherente con la reducida actividad enzimática, un fuerte aumento del DGLA y una disminución del ácido araquidónico en los fosfolípidos hepáticos y cerebrales [2]. Este resultado confirma de forma directa la dirección observada en el estudio analizado, pero deriva también de animales y de una manipulación genética permanente. Además, el estudio detectó cambios metabólicos sistémicos, incluida una reducción de lípidos circulantes, que hacen más difícil aislar la contribución de la inflamación vascular.La cadena está respaldada también por datos en humanos, pero a un nivel diferente. En treinta participantes, Hester y sus colegas estudiaron una variante genética en el grupo FADS asociada a la síntesis de ácido araquidónico. El genotipo estaba asociado tanto a la relación entre el ácido araquidónico y sus precursores como a la producción de leucotrieno B4 y 5-HETE en sangre estimulada, dos eicosanoides producidos a través de la vía de la lipoxigenasa [3]. Esto no prueba que una variante genética equivalga a un fármaco, ni mide la aterosclerosis, pero confirma en humanos que las variaciones en la vía FADS pueden reflejarse en la disponibilidad de ácido araquidónico y en algunos mediadores eicosanoides.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

Existen resultados experimentales directamente discordantes con la idea de que una reducción de la actividad de FADS1 sea siempre protectora para los vasos sanguíneos. Gromovsky y sus colegas redujeron Fads1 de forma selectiva en tejidos de ratones hiperlipidémicos y observaron, bajo condiciones dietéticas específicas, un aumento de la inflamación hepática y de la aterosclerosis [4]. Los autores también detectaron una disminución de mediadores lipídicos pro-resolutivos derivados del ácido araquidónico, EPA y DHA.Este resultado no niega que el bloqueo de la delta-5-desaturasa reduzca el ácido araquidónico y aumente sus precursores. Sin embargo, demuestra que reducir la disponibilidad de ácidos grasos de cadena larga también puede privar de sustratos a mediadores útiles para la resolución de la inflamación. Las diferencias pueden depender del lugar del silenciamiento genético, del grado de inhibición, de la dieta y del hecho de que FADS1 también participa en el metabolismo de los ácidos grasos omega-3. En consecuencia, la reducción de las placas observada en el estudio analizado no puede considerarse un efecto universal de la inhibición de FADS1.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el resultado del estudio objeto de la revisión de las publicaciones independientes que confirman o delimitan la narrativa del párrafo del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Animal, intervención farmacológica	Ratones ApoE knockout con dieta occidental	El compuesto-326 redujo el AA, aumentó el DGLA, modificó los eicosanoides y limitó las lesiones aórticas sin alterar el colesterol total ni los triglicéridos plasmáticos.	confirmación directa	moderada
[1]	Animal, knockout genético	Ratones Fads1 knockout	La ausencia de Fads1 aumentó el DGLA, redujo el AA, aumentó las prostaglandinas de la serie 1 y redujo las de la serie 2.	confirmación directa	moderada
[2]	Animal, knockout genético	Ratones Fads1 knockout sobre fondo ApoE knockout con dieta occidental	La pérdida de Fads1 redujo el AA, aumentó el DGLA y se asoció con un 40% menos de placa aórtica.	confirmación directa	moderada
[3]	Observacional mecanístico en humanos	30 adultos genotipados para rs174537	La variante en el grupo FADS se asoció con las proporciones de ácidos grasos y la producción de leucotrieno B4 y 5-HETE en sangre estimulada.	evidencia biológicamente coherente	baja
[4]	Animal, silenciamiento tisular	Ratones hiperlipidémicos con reducción selectiva de Fads1	La reducción de Fads1 aumentó la aterosclerosis y la inflamación hepática en contextos dietéticos específicos.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa que la delta-5-desaturasa es un punto regulable de la conversión del DGLA en ácido araquidónico y que su bloqueo farmacológico modifica el perfil de los eicosanoides en ratones ApoE knockout. La reducción concomitante de las lesiones aórticas es coherente con la narrativa del libro y está respaldada por otro modelo murino.La conclusión más prudente es que el paso metabólico DGLA ácidoaraquidónico está bien fundamentado a nivel mecanístico y es relevante para los mediadores lipídicos de la inflamación. Sin embargo, no está demostrado que reducir la FADS1 sea universalmente protector contra la aterosclerosis o que represente un tratamiento preventivo en humanos. Los efectos opuestos observados en algunos modelos requieren una validación experimental y clínica más amplia.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Fatty acid desaturase 1 knockout mice are lean with improved glycemic control and decreased development of atheromatous plaque**
Powell et al., 2016
Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy
DOI: https://doi.org/10.2147/DMSO.S106653

[2] **Relationship between a Common Variant in the Fatty Acid Desaturase (FADS) Cluster and Eicosanoid Generation in Humans**
Hester et al., 2014
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M114.579557

[3] **Δ-5 Fatty Acid Desaturase FADS1 Impacts Metabolic Disease by Balancing Proinflammatory and Proresolving Lipid Mediators**
Gromovsky et al., 2018
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology
DOI: https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309660

[4] **Characterization of an arachidonic acid-deficient (Fads1 knockout) mouse model**
Fan et al., 2012
Journal of Lipid Research
DOI: https://doi.org/10.1194/jlr.M024216