

Gotitas de investigación

“El patito feo que se convirtió en cisne”

Dra. Katya Vargas-Ortiz

Universidad de Guanajuato Mx, RAFA PANA

Al terminar de leer uno de los últimos artículos escritos por George A. Brooks (2020) “**Lactate as a fulcrum of metabolism**” recordé el cuento clásico del Patito Feo de Hans Christian Andersen, que narra como un patito que nadie quería se convirtió en un majestuoso cisne...

El lactato era considerado como de desecho metabólico y un agente de fatiga, un metabolito no deseado, actualmente por los avances científicos y tecnológicos se sabe que el lactato es el producto inevitable del glucolisis, y el sustrato para la respiración mitocondrial; el lactato es el vínculo entre las vías glucolíticas y aeróbicas.

La crisis de energía celular estimula la producción de lactato, conduciendo a adaptaciones celulares inmediatas, a corto y largo plazo para apoyar la homeostasis ATP. En los seres humanos, el metabolismo del lactato cumple al menos tres funciones:

1. Es una fuente de energía importante
2. Es el principal precursor gluconeogénico
3. Es una molécula de señalización con efectos autocrino, paracrino y endocrino; incluso, se le ha nombrado "lactormona".

Estas funciones pueden ser subdivididas en:

1. **Función metabólica.** Ahora se sabe que la glucólisis aeróbica conduce a la producción continua de lactato en humanos, tanto en reposo, como durante condiciones estresantes como ejercicio. Su eliminación, ocurre directamente por su oxidación durante la respiración mitocondrial ($\approx 50\%$ en reposo y $75\text{--}80\%$ durante el ejercicio sostenido) lo cual aporta metabolitos necesarios para la síntesis de ATP. Aproximadamente otro 25% del lactato es consumido vía gluconeogénesis, es decir, el lactato es transportado por medio de la circulación sanguínea al hígado donde es reconvertido en glucosa.
2. **Función de señalización.** En combinación, la acumulación de lactato y la respiración mitocondrial inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), éstas activan el transcriptoma sensible a ROS, lo que provoca muchas respuestas celulares que se observan en la respuesta al ejercicio, incluida la expresión de moléculas transportadoras de lactato (como el MCT1) y otras que participan en su oxidación, la biogénesis mitocondrial y la producción de enzimas antioxidantes.
Además, el lactato tiene la capacidad de unirse al receptor huérfano acoplado a proteína G lo que conduce a la supresión de la lipólisis en el tejido adiposo, controlando así la movilización de ácidos grasos libres. Por si esto fuera poco, el lactato también inhibe la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria, ya que, la acumulación de lactato provoca su oxidación en este mismo organelo y con ello

la producción de acetil- CoA que a su vez aumenta el malonil-CoA y éste último inhibe la entrada a la matriz mitocondrial de los ácidos grasos activados.

Las funciones del lactato, como molécula de señalización, parecen contradictorias, ya que por un lado la acumulación de lactato inhibe la movilización y utilización de los ácidos grasos y, por otro lado, su acumulación provoca respuestas celulares como biogénesis mitocondrial y síntesis de moléculas que permiten el transporte y oxidación del mismo. Sin embargo, tales funciones responden a efectos a corto y a largo plazo; mientras la inhibición de la movilización y la oxidación de los ácidos grasos es una respuesta aguda durante el ejercicio, la exposición repetida al lactato, a partir del ejercicio regular, da como resultado procesos de adaptación como la biogénesis mitocondrial y otras características saludables como la mejora de la función mitocondrial y equilibrio metabólico.

Lo anterior se evidencia con el estudio de San- Millan y Brooks (2017), en el cual se observa una fuerte y consistente correlación inversa entre la concentración de lactato en sangre y la oxidación de ácidos grasos durante una prueba de esfuerzo en diferentes tipos de población, de tal manera que los sujetos entrenados muestran menor acumulación de lactato en sangre y logran mayor oxidación de ácidos grasos, que los sujetos desentrenados.

Además de lo descrito anteriormente, se plantea que, como adaptación a largo plazo y a través de una comunicación entre órganos (hígado - tejido adiposo), el lactato induce la secreción del Factor de crecimiento transformante $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$), lo que a su vez mejora la tolerancia a la glucosa. Aunado a lo anterior, la liberación de lactato del músculo a la circulación, como ocurre en el ejercicio físico, tiene el potencial de afectar la regulación genética en diversas células durante y después del ejercicio físico, las investigaciones al respecto están iniciando, pero en el futuro será interesante conocer los efectos a corto y largo plazo de la lactilación de histonas sobre la biogénesis mitocondrial y la expresión de otras proteínas metabólicas después de una sola carga de ejercicio y después de programas de entrenamiento físico, en diferentes poblaciones y con diversas enfermedades.

En otros aspectos, actualmente el lactato se propone para el tratamiento de la sepsis, la cicatrización de heridas y la regeneración muscular después de una lesión. Pero, en contraste, hay casos en los que la acumulación y el transporte de lactato pueden ser problemáticos o patológicos. Por ejemplo, agresividad de algunos tipos de cáncer se asocia con el grado de hiperlactatemia.

Lo previamente descrito sitúa al lactato en el foco de atención y pasó de desecho metabólico a ser considerado actualmente, como un Eje del metabolismo...de Patito feo a majestuoso Cisne.

Referencias:

Brooks G A. Lactate as a fulcrum of metabolism. Redox Biol 2020. 35:101454. doi: 10.1016/j.redox.2020.101454

San-Millán I, George A Brooks. Assessment of Metabolic Flexibility by Means of Measuring Blood Lactate, Fat, and Carbohydrate Oxidation Responses to Exercise in Professional Endurance Athletes and Less-Fit Individuals. *Sports Med.* 2018. 48:467-479. doi: 10.1007/s40279-017-0751-x.