

Los esfingolípidos en la implantación embrionaria

Román Espinosa Cervantes*

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

La implantación embrionaria es una compleja serie de procesos que se conectan entre el tejido materno y embrionario, y que requiere un programa de preparación uterina. Al inicio de la gestación, sobre todo en las especies con implantación invasora, el estroma uterino se remodela de manera muy importante: sucede la diferenciación de células fibroblasto-estromales en células de la decidua. Los lípidos, como moléculas de señalización, tienen diversas vías, con función importante durante el proceso de decidualización. La decidua mantiene una red vascular para la nutrición e intercambio de gases necesarios para el desarrollo embrionario, antes de establecer la función de la placenta. Debido a la correlación de eventos que transcurren en el útero durante el inicio de la implantación y a las funciones de los metabolitos bioactivos de los esfingolípidos establecida en otros órganos, se propone que el metabolismo de los esfingolípidos uterinos podría cambiar. Así, durante la implantación, el metabolismo de los esfingolípidos regula la decidualización uterina y la estabilización de los vasos sanguíneos. Los hallazgos sugieren que la alteración en el metabolismo de éstos pueda ser una causa de pérdida del embarazo en los humanos.

Palabras clave: implantación embrionaria, pérdida de gestación en humanos, ceramida, esfingolípidos, decidua.

ABSTRACT

Embryonic implantation is a complex series of processes that establishes the connection between maternal and embryonic tissues and requires an intricate program of uterine preparation. During early gestation in invasively implanting species, the uterine stromal compartment undergoes dramatic remodeling, defined by the differentiation of stromal fibroblast cells into decidual cells. Lipid signaling molecules from a number of pathways are well-established functional components of this decidualization reaction. The decidua provides a vascular network for nutrition and gas exchange for the developing embryo before a functional placenta is established. Because of a correlation in the events that transpire in the uterus during early implantation with known functions of bioactive sphingolipid metabolites established from studies in other organ systems, we hypothesized that uterine sphingolipid metabolism would change during implantation. Thus, sphingolipid metabolism regulates proper uterine decidualization and blood vessel stability. The findings also suggest that disturbance in sphingolipid metabolism may be considered as a cause of pregnancy loss in humans.

Key words: embryonic implantation, pregnancy loss in human, ceramide, sphingolipid, decidua.

RÉSUMÉ

L'implantation embryonnaire est une série complexe de processus qui établit le raccordement entre les tissus maternels et embryonnaires et exige un programme complexe de préparation utérine. Pendant la gestation tôt en implantant invahissant des espèces, le compartiment stromal utérin subit la retouche dramatique, définie par la différenciation des cellules stromal de fibroblaste dans les cellules decidual. Les molécules de signalisation de lipide d'un certain nombre de voies sont les composants fonctionnels bien établis de cette réaction de decidualization. Le decidua fournit un réseau vasculaire pour la nutrition et l'échange de gaz pour l'embryon se développant avant qu'un placenta fonctionnel soit établi. En raison d'une corrélation dans les événements qui transpirent dans l'utérus pendant l'implantation tôt avec des fonctions connues des métabolites bioactifs de sphingolipid ont établi des études dans d'autres systèmes d'organe, nous avons présumé que le métabolisme utérin de sphingolipid changerait ainsi pendant l'implantation, métabolisme de sphingolipid règle le decidualization et la stabilité utérins appropriés de vaisseau sanguin. Les résultats suggèrent également que la perturbation dans le métabolisme de sphingolipid puisse être considérée comme cause de la perte de grossesse chez l'homme.

Mots clés: implantation embryonnaire, perte de grossesse dans l'humain, céramide, sphingolipid, decidua.

RESUMO

A implantação embrionária é uma série complexa de processos que estabeleça a conexão entre tecidos maternos e embrionários e exija um programa intrincado da preparação uterina. Durante a gestação adiantada invasora em implantar a espécie, o compartimento estromal uterino submete-se à remodelação dramática, definida pela diferenciação de pilhas estromal do fibroblasto em pilhas decidual. As moléculas da sinalização do lipídeo de um número de caminhos são componentes funcionais bem conhecidos desta reação do decidualização. O decidua fornece uma rede vascular para a nutrição e a troca do gás para o embrião tornando-se antes que uma placenta funcional esteja estabelecida. Por causa de uma correlação nos eventos que transpire no útero durante a implantação adiantada com funções conhecidas

de metabolitos bioactive do esfingolípido estabeleceram dos estudos em outros sistemas do órgão, nós supor que o metabolismo uterino do esfingolípido mudaria durante a implantação assim, metabolismo do esfingolípido regulamos o decidualization e a estabilidade uterine apropriados do vaso sanguíneo. Os resultados igualmente sugerem que o distúrbio no metabolismo do esfingolípido possa ser considerado como uma causa da perda da gravidez nos seres humanos.

Palavras chave: implantação embrionária, perda da gravidez no ser humano, ceramida, sphingolípido, decidua.

La implantación del embrión en el útero es un proceso complejo; cuando no sucede, no hay embarazo.¹ La falla en el desarrollo embrionario se atribuye a diversos factores, como la calidad del embrión; algunos autores sugieren la insuficiencia lútea o una alteración endocrina.² Debido a esto, en los últimos años se han incrementado los estudios epidemiológicos en humanos y los genéticos en roedores. La falla en el desarrollo embrionario también sucede por deficiencia en la función uterina o mala comunicación entre el embrión y la madre poco antes de la placentación. En las especies con implantación invasora, como en los humanos y los roedores, el compartimento estromal del endometrio sufre un cambio importante durante el inicio de la gestación, que implica la proliferación, crecimiento y diferenciación de las células estromales que se localizan en las células poliploides de la decidua.³

En los últimos años se ha estudiado la función de los factores de crecimiento, citocinas, genes homeóticos, factores de transcripción y lípidos mediadores en la interacción embrión-útero durante la implantación.² También se ha reportado la correlación de eventos en el útero durante el inicio de la implantación por metabolitos de esfingolípidos en otros sistemas y órganos, por lo que se sugiere que el metabolismo de éstos provoca la decidualización en el útero. Los esfingolípidos tienen una función importante en la angiogénesis, migración celular, apoptosis, regulación de la secreción de materiales extracelulares, señales de transducción, inmunomodulación y diferenciación celular.³

Estudios recientes demuestran el papel de los esfingolípidos en la regulación de la supervivencia de las células germinales en la ratona. Particularmente, la esfingosina-1-fosfato previene la muerte inducida por la doxorrubicina en los ovocitos cultivados de la ratona, en la quimioterapia y apoptosis inducida por la radiación en ovocitos *in vivo*.^{4,5}

El objetivo de este estudio es describir la expresión uterina y regulación de importantes enzimas que coordinan la interconversión de metabolitos derivados de los esfingolípidos (ceramida, esfingosina, esfingomielinasa ácida y esfingosina-1-fosfato [S1P]) durante la fase de implantación y al inicio de la gestación.

Esfingolípidos

La esfingosina es el esfingolípido más común en las células de los mamíferos, mientras que la fitoesfingosina es la más frecuente en las levaduras y células vegetales. La biosíntesis de los esfingolípidos (figura 1)⁶ se inicia con la condensación de serina y palmitoil CoA, para formar 3-cetoesfingosina y, a su vez, sufrir la reducción a dihidroesfingosina. Se agrega un grupo acil graso por la unión amida para formar dihidroceramida, que se convierte directamente a ceramida (precursor de todos los esfingolípidos), por la introducción de una doble ligadura trans entre los carbonos 4 y 5 de la base esfingoide.⁷

Para formar esfingolípidos más complejos se agregan diferentes grupos radicales a la ceramida; sin embargo, uno de los más simples: la ceramida-1-fosfato se forma por la ceramida cinasa. Los grupos radicales más complejos incluyen a cerebrósidos β -glucosídicos unidos fuertemente a la glucosa o galactosa. La adición de un grupo sulfato a la galactosilceramida produce sulfatides y di-, tri- o tetraglucosilceramidas, ahora conocidas como glucoesfingolípidos. Los gangliósidos representan una subclase de glucoesfingolípidos detectados por el ácido siálico en el grupo radical del hidrato de carbono.⁸ La adición de fosforilcolina a la ceramida, transferida de la fosfatidilcolina por la esfingomielina sintasa, provoca la formación de la esfingomielina. Los liso esfingolípidos, N-deacilado como el 1-galactosilesfingosina, glucosilesfingosina, esfingosi-

* Departamento de Producción Agrícola y Animal. Universidad Autónoma Metropolitana. Xochimilco.

Correspondencia: Dr. Román Espinosa Cervantes. Calzada del hueso 1100, colonia Villa Quietud, CP 04960, México DF. Correo electrónico: espinosa@correo.xoc.aum.mx
Recibido: junio, 2009. Aceptado: julio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Espinosa CR. Los esfingolípidos en la implantación embrionaria. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77(9):428-35

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.nietoeditores.com.mx

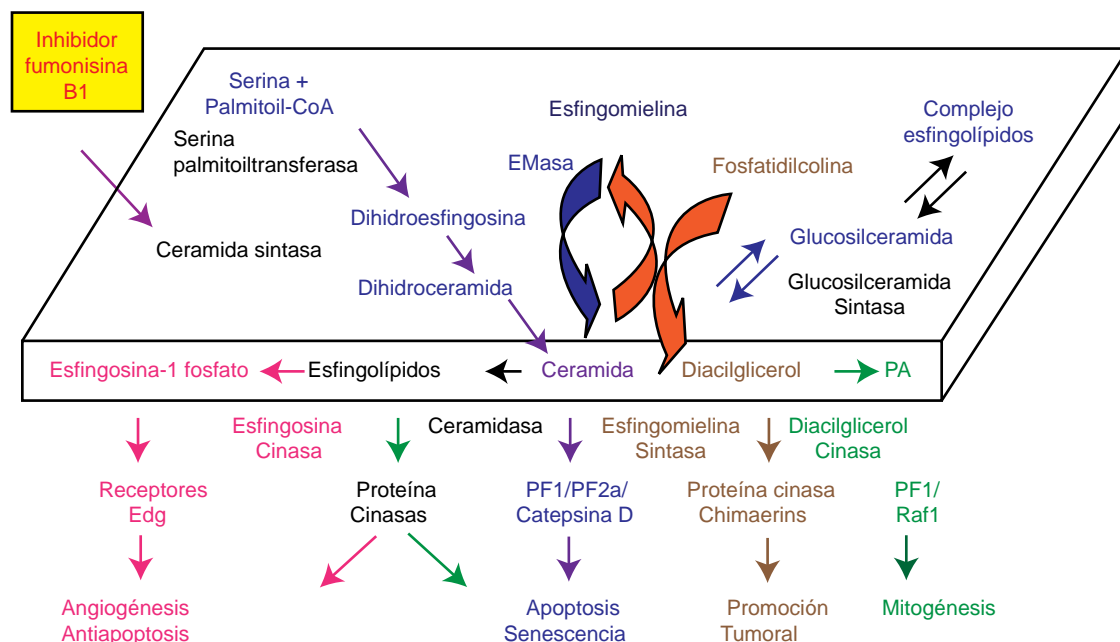


Figura 1. Biosíntesis de los esfingolípidos. La síntesis de novo de ceramida se realiza en el retículo endoplásmico. La síntesis de esfingomielina, glucosilceramida y glicosfingolípidos de ceramida ocurre en el aparato de Golgi, aunque la degradación de los glicosfingolípidos y esfingomielina a ceramida y esfingosina, ocurre en los lisosomas.

na-1-fosfato y liso esfingomielina. Estos esfingolípidos se encuentran en muy bajas concentraciones, pero pueden tener efectos importantes de señalización como segundos mensajeros (como la esfingosina-1-fosfato) o a través de su efecto lítico pueden desestabilizar la membrana.⁹

La formación de nuevos capilares sanguíneos y de vasos maduros preexistentes en individuos sanos, se ha estudiado principalmente durante el ciclo reproductivo de la hembra.

Decidualización del útero

La implantación embrionaria es consistente con los complejos procesos que establecen la conexión entre los tejidos maternos y embrionarios que, además, requieren un intrincado programa de preparación uterina. Poco después de la implantación en la ratona, que ocurre en el día 4.5 poscoito (día 0.5 - tapón vaginal), las células estromales del endometrio rodean la implantación del blastocisto y sufren una transformación importante (decidualización) durante la cual proliferan y se diferencian en células de la decidua. La decidualización se inicia en la región estromal que rodea inmediatamente al embrión (sitio antimeso-

metrial). Después de la implantación del blastocisto se forma una capa delgada y densa de células avasculares llamada “zona decidual primaria”. Adyacente a ésta, la zona decidual secundaria está totalmente desarrollada en el día 6.5 poscoito y se distingue por una decidua poliploide terminalmente diferenciada, con adquisición de células grandes mono y binucleadas.¹¹

La decidua provee una red vascular para la nutrición e intercambio de gases para el desarrollo embrionario, antes de establecerse el funcionamiento de la placenta. Además, funciona como barrera ante la descontrolada proliferación del trofoblasto. La deciduización uterina es un proceso que ocurre en respuesta a la implantación embrionaria; es decisiva para la supervivencia del embrión y para que se efectúe la gestación.¹² La deciduización forma la decidua que, por definición, es un tejido secretor que produce diferentes moléculas señalizadoras endocrinas y paracrinas (prolactina, interleucinas, citocinas y prostanoïdes). Algunas de las funciones conocidas de la decidua son: actividad inmunosupresora, control del crecimiento trofoblástico y migración celular, muerte celular programada para la expansión del trofotodermo y proporcionar

una red vascular para el intercambio de nutrientes para el embrión, poco antes de formarse la placenta.¹

Hace poco se reportó que la vía metabólica de los esfingolípidos es muy activa en la decidua durante el proceso normal de la gestación. Una alteración en la activación de la vía, debida a la rotura de los genes de esfingosina cinasa (Sphk), provoca defectos en la decidualización y graves daños en los vasos sanguíneos uterinos que resulta en la pérdida de la gestación. Un estudio en ratonas con deficiencia de Sphk1^{-/-} Sphk2^{+/-} mostró enorme acumulación de dihidroesfingosina y esfingosina, así como reducción en la concentración de fosfatidiletanolamina en el útero gestante. Las hembras también mostraron incremento de células apoptóticas en las células de la decidua, disminución en la proliferación en las células estromales indiferenciadas y rotura de los vasos sanguíneos de la decidua, que provocaron hemorragia uterina y muerte en los embriones. Con estos hallazgos puede proponerse que el metabolismo de los esfingolípidos regula correctamente la decidualización uterina y la estabilidad de los vasos sanguíneos. Además, sugiere que la deficiencia en el metabolismo de los esfingolípidos puede considerarse una causa de pérdida de la gestación en los humanos.^{12,13}

Ceramidas

Las ceramidas son lípidos biológicamente importantes, derivados de la formación de la unión entre un péptido, una esfingosina y un ácido graso. Están implicadas en la apoptosis de dos maneras: 1) transmiten la señal apoptótica hacia los receptores de señalización, como el receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1), las caspasas, cinasas dependientes de ciclinas y telomerasas en la membrana mitocondrial;¹⁴ y 2) participan directamente en la apoptosis para formar grandes canales (proteína-permeables) que habilitan la liberación del citocromo C de la mitocondria, para secretar las caspasas.¹⁵ Además, la ceramidas pueden formar las balsas de lípidos en la membrana plasmática que contiene a los Fas y el TRAIL (ligando relacionado al TNF que induce apoptosis), un receptor que se agrupa y refuerza la señalización apoptótica.¹⁶ En el metabolismo de las ceramidas está implicada una gran cantidad de enzimas. Sin embargo, la esfingomielinasa neutra y ácida (nSMases y aSMases que convierten la esfingomielina a ceramida), la ceramidasa ácida (que convierte la ceramida a esfingosina) y la dihidroceramida desaturasa (DHCD, que median la síntesis de novo de las ceramidas de dihidroceramida) se

encuentran directamente relacionadas con el bloqueo de la apoptosis dependiente de ceramida (figura 2). Desde hace mucho tiempo se sabe que los ovocitos sin fertilizar están programados para sufrir apoptosis después de varias horas, y que su concentración de ceramida es superior al de células circundantes. También se ha reportado elevada concentración de ceramida en los ovocitos viejos y que después sufren apoptosis.^{5,17}

Un estudio determinó la sensibilidad a ceramida con microinyecciones (C16) de la misma en ovocitos de ratonas jóvenes y viejas para inducir apoptosis. Los resultados mostraron que la ceramida se incrementaba con la edad. Los autores plantearon que, quizá, las diferencias en la respuesta a los ovocitos de ratonas jóvenes y viejas a la ceramida citosólica se debe a que los ovocitos de las ratonas viejas muestran elevada respuesta a la ceramida exógena, debida a la prolongada deficiencia en la endógena (figura 3).¹⁸

Ceramidasa ácida

La ceramida es un lípido de señalización que se produce en respuesta a diferentes estímulos. Normalmente se encuentra en bajas concentraciones, por lo que en respuesta a dichos estímulos se produce rápidamente en la superficie celular, provocando la reorganización de la membrana y señalizando para producir la apoptosis. Después de la estimulación, la ceramidasa ácida y otras ceramidases pueden hidrolizar la ceramida en ácidos grasos individuales y componentes de esfingosina. Debido a que la degradación de ceramida es la única fuente de esfingosina intracelular, estas enzimas también pueden limitar la proporción y determinar la concentración intracelular del compuesto. Pretenciosamente, un derivado de la esfingosina: la esfingosina-1-fosfato (S1P), puede neutralizar los efectos apoptóticos de la ceramida, lo que sugiere que las ceramidases pueden ser un "reostato" que mantenga el equilibrio apropiado entre el crecimiento y la muerte celular. Los ovocitos ovulados sufren cambios moleculares característicos de la apoptosis, a menos que ocurra la fertilización. Mientras que múltiples factores, incluso la ceramida, se distinguen por ser elementos proapoptóticos implicados en este proceso, poco se sabe de los factores que mantienen a los ovocitos o la supervivencia del embrión. Se dispone de evidencias que demuestran que la ceramidasa ácida es uno de los factores que participan de forma importante en la supervivencia del embrión temprano. Desde hace

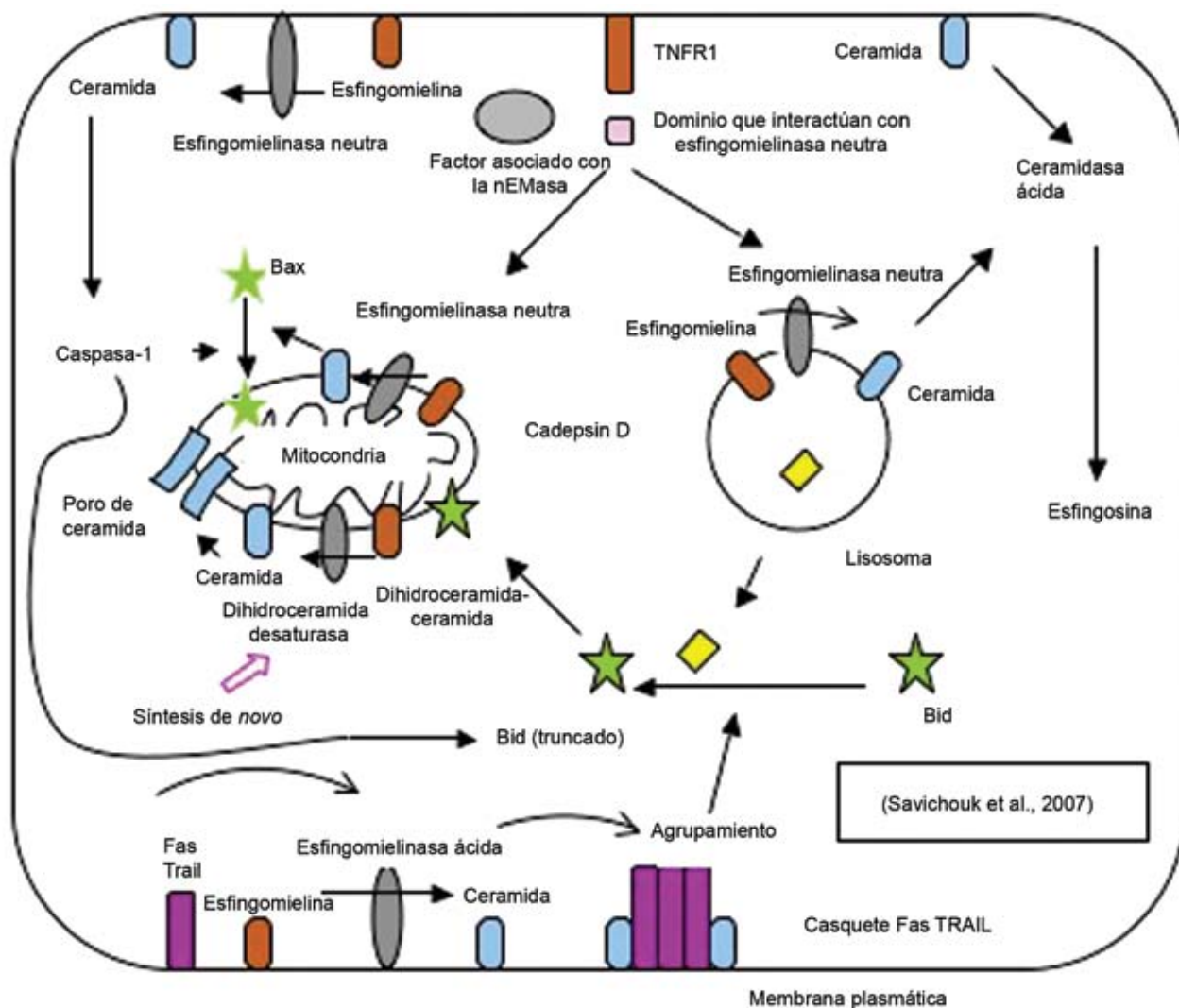


Figura 2. Algunas vías apoptóticas relacionadas con la ceramida. La señal de muerte se activa externamente por la vía de los receptores: TNFR1, Fas, y TRAIL, o internamente (radiación ionizante, falta de nutrientes, etc.). Las enzimas que controlan la concentración de ceramida representan blancos terapéuticos. Éstas incluyen enzimas implicadas en la producción de ceramida [nEMasa/aEMasa (esfingomielinasa neutra/ácida) y DHCD (dihidroceramida desaturasa)], y en su desglose (ceramidasa ácida). DH, dihidroceramida; FAN, factor asociado con la nEMasa; NSD, dominio que interactúa con EMase neutra; EM, esfingomielina.

algunos años se utilizó el gen designado para inactivar al gen de la ceramidasa ácida (Asah1) en la ratona. La caracterización inicial de estos animales reveló que las ratonas heterocigotas (Asah1 \pm) tenían una enfermedad fenotípica que almacenaba lípidos progresivamente y que perdían por completo la ceramidasa ácida, lo que resultaba en ausencia de la misma en individuos mutantes. En ese estudio también se observó que las concentraciones de ceramida estaban aumentadas en los ovocitos viejos y que

después sufrían apoptosis. Es razonable suponer que la ceramidasa ácida, una enzima responsable para la hidrólisis de la ceramida y producción de esfingosina (el precursor de S1P), pueda ser un factor decisivo para la supervivencia del embrión. Los autores suponen que la ausencia de actividad de ceramidasa ácida eleva la concentración de ceramida en los embriones de dos células Asah1 y provoca la apoptosis. Esta hipótesis está muy apoyada en datos que demuestran que la esfingosina-1-fosfato antagoniza a la

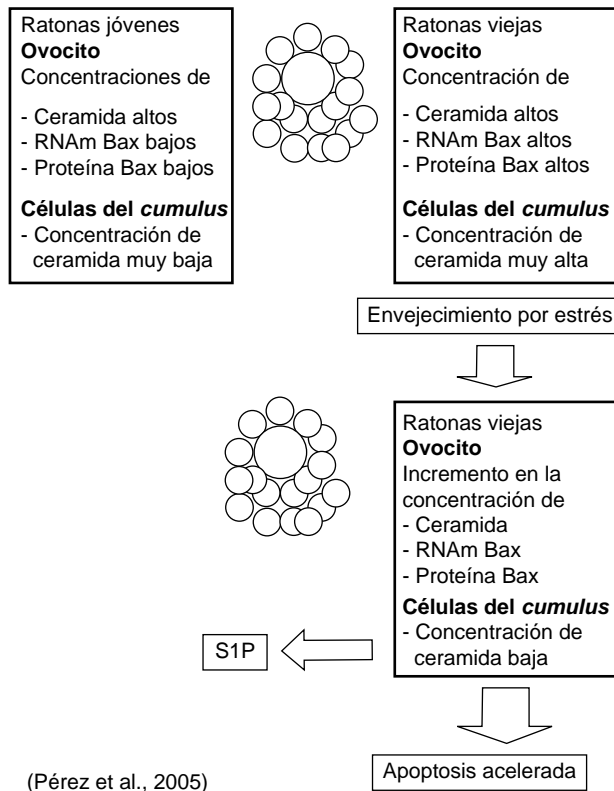


Figura 3. Las concentraciones de ceramida, ARNm Bax y proteína Bax se modifican con el envejecimiento. El envejecimiento por estrés dispara aceleradamente la apoptosis, la cual puede bloquearla el esfingolípido-1-fosfato.

ceramida y rescata embriones Asah1 ^{-/-} para permitir su supervivencia a estados de cuatro a ocho células. El mecanismo propuesto de función de la ceramidasa ácida es la remoción del exceso de ceramida del embrión, con lo que se previene la inducción de apoptosis por la ceramida. Por el contrario, los embriones *knockout* que carecen del gen de ceramidasa ácida no la transcriben a los estados de dos células y, por tanto, estos embriones sufren apoptosis.^{5,17}

Esfingosina-1-fosfato

La ceramida también puede producirla, *de novo*, la ceramida sintasa. Según el tipo de célula, la ceramida sintetizada por cualquier vía puede utilizarse como respuesta al estrés para inducir la muerte celular. Alternativamente, la ceramida pueden metabolizarla las ceramidases y convertirla en esfingosina, misma que es fosforilada por la esfingosina cinasa para generar esfingosina-1-fosfato (S1P), que inhibe la apoptosis (figura 4.) La esfingosina-1-fosfato funciona

como ligando extracelular para una familia de receptores acoplados a proteína-G (receptor del gen de diferenciación endotelial), así como un segundo mensajero intracelular que induce la proliferación y supervivencia celular. La esfingosina-1-fosfato inhibe los eventos citoplásmicos y nucleares que conducen a la apoptosis; de esta manera protege la activación de muerte celular en múltiples puntos del proceso regulado de la apoptosis. Por consiguiente, se ha propuesto que un equilibrio metabólico intracelular entre la ceramida y la producción de esfingosina-1-fosfato contribuye a la decisión de que una célula viva o muera.¹⁹

Estos autores demostraron que la administración *in vivo* de esfingosina-1-fosfato protege a los ovocitos de folículos primordiales de efectos dañinos por radiación, que es la causa de la insuficiencia ovárica prematura y la infertilidad en los pacientes con cáncer. Las ratonas que recibieron esfingosina-1-fosfato conservaron la distribución normal de folículos con ovocitos después de dos semanas de recibir radiación. Además, encontraron que los ovocitos rescatados por el tratamiento de esfingosina-1-fosfato pueden desarrollarse morfológicamente en embriones

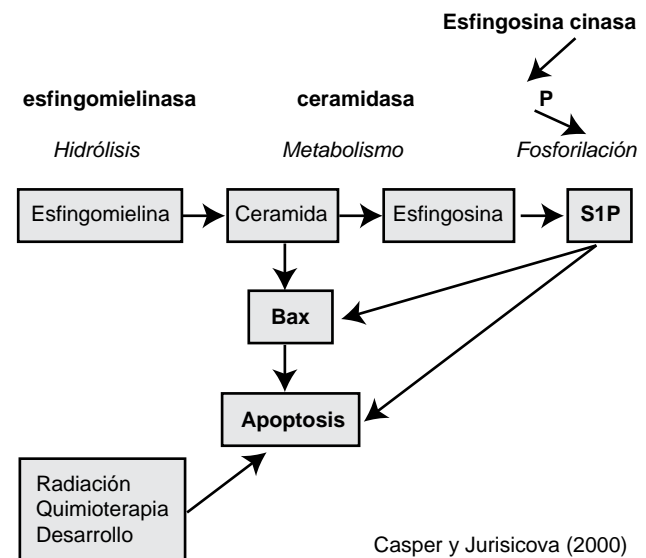


Figura 4. Vía de la esfingosina hacia la muerte celular en ovocitos. La hidrólisis de la esfingomielina por esfingomielinasa genera ceramida. En los ovocitos, la ceramida induce la muerte celular, quizá por el factor proapoptótico BAX. La ceramida también puede metabolizarse a esfingosina por la ceramidasa. La fosforilación de esfingosina genera S1P, que tiene efectos antiapoptóticos. Se piensa que la S1P inhibe la apoptosis y previene la expresión de BAX. La radiación y la quimioterapia pueden inducir apoptosis en los ovocitos y la S1P inhibe la muerte celular en todos los casos.

normales. Sin embargo, no se sabe si éstos se desarrollan y llegan a término. Es probable que los embriones sufran más daño en el ADN por la radiación y no lleguen a la fase de implantación y desarrollo. No obstante, los embriones sanos producirán recién nacidos saludables.^{19,20}

En otro estudio se demostró que la esfingosina-1-fosfato tiene función importante en la protección de ovocitos bovinos del choque calórico. En particular, los ovocitos cultivados con esfingosina-1-fosfato en condiciones de choque calórico no mostraron reducción en la tasa de degradación, y posteriormente se desarrollaron a estado de blastocisto, como ovocitos cultivados sin esfingosina-1-fosfato. Además, la inhibición de la síntesis de esfingosina-1-fosfato, provocada por adición de N1N-dimetilesfingosina (DMS), reduce o tiende a reducir la proporción de ovocitos que sufren degradación y, después, se desarrollan, incluso en ausencia de choque calórico. Este hallazgo sugiere que la esfingosina-1-fosfato está directa o indirectamente implicada en los procesos que resultan en maduración de los ovocitos. Es probable que los efectos termoprotectores de la esfingosina-1-fosfato se deban a una función antiapoptótica de la esfingosina-1-fosfato. La apoptosis mediada por caspasas es una vía importante para la pérdida de la capacidad de desarrollo de los ovocitos bovinos causada por el choque calórico, y la esfingosina-1-fosfato bloquea la apoptosis de los ovocitos en la ratona inducida por la doxorrubicina y la radiación (cuadro 1).²¹

Cuadro 1. Células positivas a TUNEL en blastocistos desarrollados de ovocitos madurados durante 12 horas (38.5 a 41.0 °C) con o sin esfingosina-1-fosfato (S1P)

Temperatura (°C)	Medio	n	Número total de células	Blastómeros positivos a TUNEL (%)
38.5	Vehículo	14	129 ± 145	6.6 ± 2.8
38.5	S1P	23	131 ± 14	8.5 ± 2.8
41.0	Vehículo	11	122 ± 14	4.4 ± 2.8
41.0	S1P	25	109 ± 14	4.1 ± 2.8

Datos que representan el SEM. (Roth y Hansen, 2004)

La apoptosis precede al desarrollo normal de los ovocitos, a menos que ocurra la fertilización. Entre el complejo de las vías reguladoras, necesarias para controlar el delicado equilibrio entre la muerte y supervivencia, la señalización de los esfingolípidos es un componente importante.

Las variaciones de Ca²⁺ son otro de los cambios fisiológicos en los ovocitos sin fertilizar y en los embriones, que también son componentes importantes de tal decisión reguladora. En el proceso de fertilización los ovocitos jóvenes y saludables deben proporcionar suficientes proteínas antiapoptóticas y ARNm a los embriones recientemente formados, con la finalidad de superar la vía apoptótica predefinida. Posteriormente, el embrión recién formado debe proporcionar estos factores a través de la expresión de su propio genoma (activación del genoma embrionario). En la ratona, la activación del genoma embrionario ocurre durante la fase de dos células, mientras que en los humanos el evento de activación mayor ocurre entre la fase de cuatro a ocho células. Aunque los factores antiapoptóticos deben estar entre la relación genes-proteínas expresados en la activación del genoma embrionario, sorprendentemente se han identificado muy pocos factores hasta la fecha. Debido a que el aumento en la concentración de ceramida conduce a la apoptosis en los ovocitos viejos, es razonable suponer que la ceramidasa ácida es una enzima responsable de la hidrólisis de ceramida y la producción de esfingosina (el precursor de S1P), lo que puede ser un factor decisivo para la supervivencia del embrión.^{17,22}

Otra explicación que puede responder a la coexistencia de los esfingolípidos en la decidua, al inicio de la gestación, es que los derivados de esfingolípidos en el útero pueden servir como fuente de nutrientes para el embrión en ausencia de una placenta funcional.

CONCLUSIÓN

Deben realizarse estudios para determinar el contenido de cada molécula de esfingolípidos, además de la actividad de cada enzima implicada en el proceso de decidualización. Experimentos como estos serán útiles para demostrar qué moléculas de señalización de los esfingolípidos son críticas para la evolución de la gestación. Aún falta por establecerse el uso potencial de la ceramidasa ácida, con la finalidad de prolongar la supervivencia del ovocito o embrión durante los procedimientos de fertilización *in vitro*, para facilitar la identificación y selección de embriones sanos para reimplantación, especialmente en mujeres de avanzada edad reproductiva. Estos hallazgos establecen la función tan importante de la ceramidasa ácida en los estados tempranos de la embriogénesis de mamíferos y sugiere que la enzima y los genes pueden utilizarse para

facilitar la supervivencia del ovocito y el embrión en procedimientos *in vitro* e *in vivo*.

REFERENCIAS

- Skaznik-Wikiel ME, Kaneko-Tarui T, Kashiwagi A, Pru JK. Sphingosine-1-phosphate receptor expression and signaling correlate with uterine prostaglandin-endoperoxide synthase 2 expression and angiogenesis during early pregnancy. *Biol Reprod* 2006;74:569-76.
- Dey SK, Lim, H, Das SK, Reese J, et al. Molecular cues to implantation. *Endocr Rev* 2004;25(3):341-73.
- Kaneko-Tarui T, Zhang L, Austin KJ, Henkes LE. Maternal and embryonic control of uterine sphingolipid-metabolizing enzymes during murine embryo implantation. *Biol Reprod* 2007;77:658-65.
- Suomalainen L, Hakala JK, Pentikäinen V, Ojala, M, et al. Sphingosine-1-phosphate in inhibition of male germ cell apoptosis in the human testis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5572-9.
- Savtchouk IA, Mattie FJ, Ollis AA. Ceramide: from embryos to tumors. *Science* 2007;(394):1-3.
- Hannun YA, Obeid LM. The ceramide-centric universe of lipid-mediated cell regulation: stress encounters of the lipid kind. *The J Biol Chem* 2002;277(29):25847-50.
- Merrill AH, Jones DD. An update of the enzymology and regulation of sphingomyelin metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1990;1044:1-12.
- Huwiler A, Kolter T, Pfeilschifter J, Sandhoff K. Physiology and pathophysiology of sphingolipid metabolism and signaling. *Biochim Biophys Acta* 2000;1485:63-99.
- Ohanian J, Ohanian V. Sphingolipids in mammalian cell signaling. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:2053-68.
- Espinosa CR, Rosado GA. Angiogénesis en la fisiología reproductiva. Desarrollo folicular, formación y mantenimiento del cuerpo lúteo. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:17-27.
- Tan J, Raja S, Davis MK, Tawfik O, et al. Evidence for coordinated interaction of cyclin D3 with p21 and cdk6 in directing the development of uterine stromal cell decidualization and polyploidy during implantation. *Mech Dev* 2002;111(1-2):99-113.
- Mizugishi K, Li C, Olivera A, Bielawski J, et al. Maternal disturbance in activated sphingolipid metabolism causes pregnancy loss in mice. *J Clin Invest* 2007;(10):2993-3006.
- Tilly JL, Kolesnick RN. Realizing the promise of apoptosis-based therapies: separating the living from the clinically undead. *Cell Death Differ* 2003;10:493-5.
- Ogretmen B, Hannun YA. Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment. *Nat Rev Cancer* 2004;4:604-16.
- Siskind LJ, Fluss S, Bui M, Colombini M. Sphingosine forms channels in membranes that differ greatly from those formed by ceramide. *J Bioenerg Biomembr* 2005;37:227-36.
- Cremer A, Paris F, Grassme H, Holler N et al. Ceramide enables Fas to cap and kill. *J Biol Chem* 2001;276:23954-61.
- Eliyahu E, Park J-H, Shtraizent N, He X, et al. Acid ceramidase is a novel factor required for early embryo survival. *FASEB J* 2007;21:1403-9.
- Perez GI, Jurisicova A, Matikainen T, Moriyama T, et al. A central role for ceramide in the age-related acceleration of apoptosis in the female germline. *FASEB J* 2005;862(19):860-62.
- Morita Y, Perez GI, Paris F, Miranda SR, et al. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med* 2000;6:1109-14.
- Casper RF, Jurisicova A. Protecting the female germ line from cancer therapy. *Nat Med* 2000;6(10):1100-1.
- Roth Z, Hansen PJ. Sphingosine 1-phosphate protects bovine oocytes from heat shock during maturation. *Biol Reprod* 2004;71:2072-8.
- Spiegel S, Kolesnick R. Sphingosine 1-phosphate as a therapeutic agent. *Leukemia* 2002;16:1596-602.