

VIERNES 7 DE NOVIEMBRE DE 2003

SIMPOSIO:

Patología endocrina y envejecimiento

Coordinador: Sergio Damilano

ESTRÉS CARBÓNICO Y
ENVEJECIMIENTO

Antonio Desmond McCarthy

Cátedra de Bioquímica Patológica, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115, (1900) La Plata, Argentina.
mccarthy@biol.unlp.edu.ar

Estrés carbonílico

En 1997 Lyons y Jenkins propusieron al estrés carbonílico como un mecanismo patogénico relevante en el envejecimiento fisiológico, y en patologías como Diabetes mellitus, insuficiencia renal y síndrome de Alzheimer¹. Definieron al estrés carbonílico como un exceso persistente, en el entorno celular, de moléculas solubles que posean dos grupos carbonilo en su estructura química (dicarbonilos). Este exceso de dicarbonilos reactivos puede ser consecuencia de un aumento en su formación y/o de una disminución en su detoxificación enzimática.

Algunos dicarbonilos como el metilgloxal y la 3-desoxiglucosona se originan a partir del metabolismo de la glucosa por mecanismos no oxidativos, por lo cual su formación se incrementa en condiciones de hiperglucemia. Otros dicarbonilos como el gloxal, malondialdehído e hidroxinonenal, se originan por procesos oxidativos a partir de intermediarios glicolíticos o de lípidos poliinsaturados, y por ende su formación aumenta en situaciones de estrés oxidativo con hiperlipemia y/o hiperglucemia.

Los dicarbonilos mencionados hasta aquí son de producción endógena, pero se ha demostrado recientemente que también existe una absorción importante de compuestos carbonílicos de origen exógeno, tanto a nivel intestinal (a partir de alimentos como la carne asada, salsa de soja y bebidas cola) como a nivel pulmonar (a partir del humo generado en la combustión del tabaco)².

Existen tres vías enzimáticas que detoxifican carbonilos: glioxalasa, aldosa reductasa y aldehído deshidrogenasa, que transforman a los carbonilos en hidroxiaácidos, alcoholes o ácidos carboxílicos, respectivamente³. Cuando la capacidad de detoxificación de estas vías enzimáticas específicas se ve sobrepasada por la velocidad de aparición de dicarbonilos (endógenos y/o exógenos), se origina una situación de estrés carbonílico.

Formación de AGE.

Los dicarbonilos en exceso provocan daño tisular porque pueden reaccionar con residuos libres de lisinas y argininas, induciendo la formación irreversible y la acumulación de estructuras AGE (siglas en inglés de los productos de glicación avanzada) sobre proteínas². Los AGE son una familia muy heterogénea de productos (pirralinas, imidazolonas, pentosidina, carboximetil-lisina, etc.) que se acumulan principalmente sobre proteínas de vida media larga. Algunos AGE son fluorescentes y/o coloreados, y varios de ellos pueden originar entrecruzamientos irreversibles entre proteínas³.

Los AGE poseen estructuras químicas voluminosas, y suelen alterar en forma directa la bioactividad de las proteínas que modifican. El colágeno subendotelial entrecruzado por AGE es menos susceptible a la proteólisis por colagenasa, induciendo rigidez y engrosamiento de la membrana basal vascular. A su vez, los AGE subendoteliales inactivan parcialmente al óxido nítrico antes de que pueda impactar sobre los miocitos vasculares, pudiendo contribuir entonces al desarrollo de hipertensión arterial.³

En condiciones fisiológicas los AGE se forman constantemente y "envejecen" a las proteínas, por lo cual han evolucionado receptores celulares (RAGE, complejo receptor de AGE, receptores *scavenger*) que reconocen a los AGE con alta afinidad. En ciertos tipos celulares, la unión AGE-receptor es seguida por endocitosis y degradación de la proteína envejecida. Sin embargo, algunos de estos receptores se acoplan a vías de transducción de señales intracelulares como Ras, JAK, PI3K, ERK, NF- κ B y AP-1. En estos casos, un exceso de AGE tisular aumentará la ocupación de los receptores para AGE e inducirá alteraciones en la homeostasis y función celular, en forma dependiente

del tipo celular en cuestión (Tabla I). Se ha demostrado la expresión de receptores para AGE en macrófagos, linfocitos, células del endotelio vascular, pericitos, miocitos, fibroblastos, células mesangiales renales, osteoblastos y células del sistema nervioso central.^{2,3}

Envejecimiento y acumulación de AGE.

Al aumentar la edad cronológica de individuos normales, los AGE se acumulan progresivamente sobre proteínas de vida media larga. Ello, sumado a que los AGE poseen efectos sobre diversos tipos celulares (Tabla I), les ha otorgado un lugar central entre los mecanismos que pueden contribuir al envejecimiento. Se ha demostrado la acumulación de AGE en diversos tejidos de individuos envejecidos:

a) en las proteínas del cristalino, provocando pigmentación y entrecruzamientos irreversibles que pueden dar origen a cataratas^{2,3};

b) en el lecho vascular, en particular sobre el colágeno subendotelial (ya discutido) y en lesiones ateromatosas (probablemente contribuyendo al desarrollo de las mismas)³;

c) en la matriz extracelular ósea, especialmente en pacientes con osteoporosis, pudiendo contribuir a la pérdida de masa ósea del envejecimiento^{3,4};

d) en el colágeno de las articulaciones, pudiendo contribuir a la rigidez y fragilidad articular asociada al envejecimiento⁵;

e) en el sistema nervioso central, pudiendo asociarse al deterioro de la capacidad intelectual y cognitiva del envejecimiento³.

Inhibición farmacológica.

Se han desarrollado fármacos anti-AGE de dos clases: aquellos que inhiben la formación de AGE (clase I), y los que actúan sobre los AGE preformados en el individuo (clase II).

Los compuestos anti-AGE de clase I (aminoguanidina, piridoxamina, OPB-9195), actúan atrapando a los dicarbonilos solubles necesarios para la formación de AGE³. La aminoguanidina, con el nombre genérico de Pimagedine, actualmente se encuentra en evaluación para su uso en humanos a través de estudios clínicos multicéntricos de Fase 2 / Fase 3⁶.

Los compuestos de clase II más estudiados corresponden a sales de tiazolio como el ALT-711³. Estos fármacos pueden romper selectivamente, tanto *in vivo* como *in vitro*, los entrecruzamientos covalentes formados entre proteínas por algunas estructuras AGE.

Un estudio multicéntrico realizado con individuos hipertensos mayores de 50 años, demostró que ALT-711 mejora la compliance arterial por disminución de la rigidez de la pared vascular⁷.

Referencias

1. Lyons, T.J.; Jenkins, A.J. Diabetes Rev, 5: 365-391, 1997.
2. Vlassara, H.; Palace, M.R. J Intern Med, 251: 87-101, 2002.
3. McCarthy, A.D. Rev Arg de Endocrinol y Metab, 37: 141-163, 2000.
4. Hein, G.; Wiegand, R.; Lehmann, G. y col. Rheumatology (Oxford), en prensa.
5. Verzijl, N.; DeGroot, J.; Oldehinkel E. y col. Biochem J, 350: 381-387, 2000.
6. Abdel-Rahman, E.; Bolton, W.K. Expert Opin Investig Drugs, 11: 1-10, 2002.
7. Kass, D.A.; Shapiro, E.P.; Kawaguchi, M. y col. Circulation, 104: 1464-1470, 2001.

Tabla I. Efectos de los AGE mediados por receptores específicos (3).

1. **A nivel sistémico:**
 - Recambio fisiológico de proteínas envejecidas
2. **En la pared vascular:**
 - ↑ permeabilidad endotelial
 - ↑ endotelial de VEGF ⇒ neovascularización
 - Inducción de un estado protrombótico (factor tisular, PAI-1)
 - ↑ migración transendotelial de macrófagos (VCAM-1, ICAM-1)
 - ↑ de TNF, IL-1, PDGF e IGF-I por macrófagos subendoteliales (estimulación de células mesenquimatosas)
 - ↑ migración y proliferación de miocitos (TGF-β)
3. **En el glomérulo renal:**
 - ↑ de TGF-β e IGF-I por células mesangiales
 - ↑ producción de matriz extracelular (colágeno tipo IV, fibronectina, laminina) ⇒ cambio de selectividad de filtración glomerular
4. **En hueso y otros tejidos conectivos:**
 - ↓ producción de colágeno tipo I por fibroblastos (EGF / r-EGF)
 - ↓ proliferación, diferenciación y mineralización de osteoblastos (IGF-I, IL-6) ⇒ ↓ formación ósea
 - ↑ resorción ósea mediada por osteoclastos

5. Sistema nervioso central:

- ↑ de AGE sobre proteína tau (aglomerados neurofibrilares) y β -amiloide (placas seniles)
- ↑ AGE-dependiente de quimiotaxis y supervivencia en células de la microglía (CSF-M/c-fms)
⇒ ↑ inflamación crónica (tóxica para neuronas)