

ARTÍCULO RESEÑA

Particularidades del metabolismo de las poliaminas y su posible aplicación en medicina veterinaria

R. Reynoso-Orozco^I, M.I. Márquez-Reynoso^{III}, E. Noa-Lima^{II}, M. Noa-Pérez^{II}

^IUniversidad de Guadalajara, Departamento de Biología Celular y Molecular.

Correo electrónico: reynoso220863@yahoo.com.mx; ^{II}Departamento de Salud Pública;

^{III}Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Km 15.5 carretera a Nogales, Predio Las Agujas, Nextipac, Zapopan, Jal. México

RESUMEN: Las poliaminas (PAs) putrescina (Pu), espermidina (Spd) y espermina (Spm) son cationes orgánicas ubicuos con cargas distribuidas que interactúan con varias macromoléculas, y afectan muchas funciones a nivel celular. Las PAs son esenciales para el crecimiento normal de la célula y la actividad creciente de su enzima limitante Ornitinadecarboxilasa (ODC), más allá de su umbral mínimo e indefinido, pueden inducir a la transformación y la formación de tumores. Dado que en humanos se ha demostrado una relación entre contenido de PAs y enfermedades y dada la importancia creciente que tiene la ODC en la regulación de la biosíntesis de las PAs, así como la participación de dichas aminas en diversos procesos biológicos, hacen recomendable cuantificar estas moléculas en diversos fluidos incluyendo el plasma, la orina y el suero. La presente reseña enfatiza en todos aquellos aspectos metabólicos y de características físico-químicas referentes a las PAs, a la ODC, su antizima (AZ) y al inhibidor de la AZ (AZI), que son muy particulares y representan una estrategia poco común de la fisiología celular. Así como pretende estimular la generación de resultados que permitan una mayor aplicación en el diagnóstico de distintas enfermedades o esclarecimiento de procesos degenerativos, así como posibles aplicaciones en ciencias veterinarias.

Palabras clave: poliaminas, putrescina, espermidina, espermina, veterinaria, queso, ractopamina.

Metabolism particularities of polyamines and their possible application in veterinary medicine

ABSTRACT: Polyamines (PAs) putrescine (Pu), spermidine (Spd) and spermine (Spm) are ubiquitous organic cations with distributed loads interacting with various macromolecules and affecting many functions at cell level. They are essential for normal cell growth, the increased activity of ODC, its rate-limiting enzyme, beyond its minimal threshold which is not definite. They can induce transformation and tumor formation. Since humans have shown a relationship between PAs content and diseases, and given the great importance of PAs biosynthesis regulation by ODC, as well as in diverse biological processes of such amine participation, it is advisable to quantify these molecules in various fluids including plasma, urine and serum. This review emphasizes on the metabolic aspects and the physicochemical characteristics related to PAs, ODC, antizima (AZ) and AZ inhibitor (AZI), which are unique and represent an unusual strategy of cell physiology. Stimulating generation of results allowing a greater application for different disease diagnostics or degenerative processes, as well as a better exploitation of the benefits in multiple disciplines is recommended and possible application in veterinary science.

Key words: polyamines, putrescine, spermidine, spermine, veterinary, cheese, ractopamine.

INTRODUCCIÓN

Las poliaminas (PAs) putrescina (Pu), espermidina (Spd) y espermina (Spm) son cationes orgánicas ubicuos con cargas distribuidas que interactúan con va-

rias macromoléculas, y afectan muchas funciones a nivel celular (1). Las PAs se unen al RNA y al DNA cromosomal y participan a distintos niveles en la compactación del DNA (2), el ciclo celular, la apoptosis, la expresión génica, el desarrollo embrionario y la

neuroquímica, además de ser esenciales para el crecimiento y la proliferación celular (1,3).

Las PAs son requeridas en la división celular, por lo que su distribución dentro del organismo se favorece en aquellos tejidos y órganos que se encuentran en crecimiento o división activa (4). Por su parte la Spm se considera con probabilidad de funcionar como un barredor de radicales libres (5). Su estructura de cargas positivas regularmente espaciada por puentes metileno se considera única y muy importante (6).

Aunque las PAs son esenciales para el crecimiento normal de la célula, la actividad creciente de ODC más allá de su umbral mínimo, indefinido, puede inducir a la transformación y la formación de tumores (7).

La importancia creciente que tiene la ODC en la regulación de la biosíntesis de las PAs, así como el de dichas aminos en diversos procesos biológicos, explica el esfuerzo de cuantificar estos compuestos en diversos medios incluyendo el plasma, la orina, el suero y el fluido seminal (8). Es de señalar que sus niveles en suero y plasma disminuyen con la edad en humanos (9).

Por lo anterior, las PAs y la ODC se proponen como indicadores de la presencia de procesos proliferativos (10). Grupos de investigadores estudian y utilizan los niveles de PAs y la actividad de la ODC en tejidos con crecimiento anormal para el pronóstico y seguimiento del cáncer.

En humanos se ha demostrado una relación bien establecida entre contenido de PAs y enfermedades [revisar Jann, 2004 (11) y Wallace, 2003 (3)]. por lo que es muy factible su aplicación en la veterinaria y zootecnia, y existe una propuesta bien argumentada respecto al catabolismo y las enfermedades (12). En el peroxisoma, un organelo ubicuo, se identifica el catabolismo de las PAs mediante la poliaminoxidasa (PAO). Así también, se conoce la relación entre los niveles altos de PAs y la proliferación rápida de procariontes y eucariontes (13). La presente reseña trata de hacer énfasis en todos aquellos aspectos metabólicos y de características físico-químicas referentes a las PAs, a la ODC, su antizima (AZ) y al inhibidor de la AZ (AZI), que las convierte en blanco de estrategias poco comunes de la fisiología celular. Además es muy factible su aplicación en la veterinaria y zootecnia para estimular la generación de resultados que permitan una mayor aplicación para diagnosticar distintas enfermedades o bien procesos degenerativos.

Biosíntesis de las Poliaminas

En el metabolismo de las PAs, la ornitina es un subproducto de la arginina, y es además sustrato para

la ODC. La ODC le retira un grupo carboxilo (COOH) a la ornitina y en su lugar adiciona un grupo amino (NH_2), para formar a la Pu. La Pu ($\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$) es una molécula con dos grupos amino ligados a una cadena hidrocarbonada. Dicha díamina y la adenosil metionina sirven como sustratos para la enzima Espermidina Sintetasa misma que genera a la triamina Espermidina (Spd); ésta última molécula y otra adenosil metionina son utilizadas como sustrato por la Espermina Sintetasa para dar origen a la tetramina Espermina (Spm), que es la última PA de la vía biosintética. Por otro lado, la metionina es adenilada por la enzima Metioninadenociltransferasa (MAT) y posteriormente descarboxilada mediante la S-adenosilmetionina descarboxilasa (AdoMetDC) y algunos autores proponen también a esta última enzima, como limitante para la síntesis de PAs además de la ODC, ya que representa la única manera de introducir metionina en forma de grupos amino propil, para el metabolismo de las PAs (14). Existe una vía catabólica de las PAs, la cual se desarrolla al adicionar un grupo acetilo en la posición *N'* de Spm o Spd por acción de la enzima espermidina/espermina *N'*-acetiltransferasa (SSAT) y dicha enzima se propone como limitante del catabolismo, dada su importancia en el control de los niveles de PAs dentro de la célula (15). La acetilación de Spd y Spm las convierte en sustrato de la enzima Poliaminoxidasa (PAO), dependiente de flavin-adenina dinucleótido y las transforma en Pu o Spd, en forma retrospectiva, además de H_2O_2 y 3-acetamido propanal (16). Existe una vía alterna para catalizar directamente la oxidación de Spm a Spd, un paso necesario para acetilar a la molécula en el citosol por la Esperminaoxidasa o SMO.

El modo de acción a nivel molecular de las PAs, se considera bastante desconocido, a pesar de varias décadas de estudio para elucidarlo. Las PAs están unidas en su mayoría a macromoléculas (principalmente ácidos nucleicos) y 7-10% en forma libre dentro de la célula (8).

La ODC

La mayoría de las proteínas de corta vida son degradadas por el proteasoma después de su conjugación con cadenas de poliubiquitina. Existen casos excepcionales en los cuales la degradación por el proteasoma requiere la hidrólisis de ATP sin ubiquitinación y el caso más notable es el de la ODC (17). Por bastante tiempo, la ODC fue la única proteína y bien caracterizada como sustrato para la degradación por el proteasoma independiente de ubiquitina. Sin embargo, en el año 2004 se describió la degradación regulada sin ubiquitinación del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina p21 (18). La unión de la AZ induce la exposición del carboxilo terminal de la ODC y

acelera su degradación de 50 a 100 veces. Normalmente, el mecanismo es disparado en respuesta al contenido de PAs por retroalimentación negativa para mantener los niveles intracelulares adecuados de dichas moléculas (2).

Apenas en el año 2005, se describió una vía de degradación de la ODC regulada por NQO1 (por sus siglas en inglés de NAD(P)H quinone oxidoreductase 1), bajo condiciones de estrés oxidativo, por el proteasoma 20S (18). Dicha vía es considerada de regulación de la estabilidad proteica e independiente de ubiquitinación.

La antizima (AZ), conservada evolutivamente, fue identificada por primera vez en el hígado de rata por inducción del producto final de la enzima ODC (19). En la célula, la AZ se localiza en varios organelos: en el núcleo existe del 10 al 15%, del 4 al 10% en la mitocondria y una cantidad no determinada en el citoplasma. La AZ es un componente clave en el mecanismo de regulación de los niveles de PAs en la célula. La AZ se considera una proteína inusual por varios aspectos. Cataliza la degradación de la ODC dependiente de ATP, pero independientemente de su ubiquitinación por el proteasoma 26S (20) y este es un proceso muy raro en la naturaleza, también es poco usual la traducción de la AZ en el ribosoma.

En los años 90s se mostró la traducción *in vitro* del RNAm de la AZ estimulada por las PAs mediante un marco de lectura (frameshift) +1. Recientemente se determinó que en el sitio de control con un codón de paro 3' puede ser un sensor, quizás de muy bajos niveles de PAs, lo que representa una selección que opera hace al menos 500 millones de años (21). El caso mencionado aquí representa un evento sumamente raro, que es observado sólo ocasionalmente en genes bacterianos o virales. Además, fue el primer ejemplo de un gen de mamífero expresado por marco de lectura programada. Como es de esperarse la identidad de la AZ-1 de rata es del 90% con respecto a la AZ-1 de humano. Existe un gen para la AZ en levaduras y tres diferentes para AZ en células de mamíferos. Hasta el momento se conocen tres isoformas de la AZ en el humano. Por análisis filogenético, en los casos que aparecen sus parálogos, se considera que estos se han diversificado hace pocos millones a 10 millones de años (22).

La isoforma-1 o AZ-1 se expresa en todos los tejidos y es capaz de unir y promover la degradación de la ODC. La AZ-1 también inhibe el transporte de PAs para su incorporación desde el medio externo, en tanto la isoforma-2 (AZ-2) no ha mostrado estimulación de la degradación de la ODC, pero mantiene la habilidad de regular el transporte de PAs de manera negativa (23). Tanto en mamíferos como en otros vertebrados la AZ-2

está ampliamente distribuida en todos los tejidos, pero en niveles más bajos que la AZ-1 (24).

La tercera isoforma o AZ-3, se limita a sólo un tipo de célula, células germinales de los testículos y donde su expresión sucede en etapas postmeióticas de la espermatogénesis, importante en la fertilidad. Existe un cuarto miembro de la familia de las AZ (AZ-4), pero fue identificado en una librería de cerebro humano en la base de datos EST (por sus siglas en inglés: expressed sequence tag), recientemente, por lo que apenas se inician los estudios de dicho miembro. Actualmente se discute su real existencia dado que no ha sido posible su amplificación a partir del DNA genómico de humano, y se considera como producto de la contaminación de cDNA en la librería de EST (22).

Las AZs pertenecen a una familia de proteínas altamente conservadas en gran número de eucariotas y presentan poca variabilidad en el extremo amino terminal, pero muy conservada en su porción carboxilo terminal. La región del aminoácido 121 al 227 es suficiente para unir fuertemente a la ODC, alterándola a un heterodímero inactivo, previo a dicha región se encuentran los elementos que estimulan la degradación por el proteasoma (26), aunque los primeros 70 aminoácidos del amino terminal no parecen ser necesarios para estimular la degradación de la ODC. Por otro lado, se ha demostrado que la AZ se une a la proteína reguladora del ciclo celular ciclina D1, con la cual también media la degradación por el proteasoma sin ubiquitinación e inclusive en células prostáticas (27).

La AZ tiene una proteína inhibidora (AZI) que es muy parecida a la ODC, también con una vida media muy corta, pero sin actividad de descarboxilasa.

El inhibidor de la antizima

Esta proteína se describió en humanos primeramente en Sistema Nervioso Central y en testículos, los investigadores se basaron en la discrepancia que existe entre la gran cantidad de ODC existente en cerebro y su modesta actividad catalítica. La degradación de esta proteína es dependiente de ubiquitinación, que no requiere de la unión con la AZ, para que actúe el proteasoma (21). *In vitro*, sucede una liberación de la ODC activa del complejo AZ-ODC (27), dada su mayor afinidad y previene la degradación de la ODC.

Funcionalmente la AZI se une a monómeros de ODC e impide la formación de los homodímeros enzimáticos y secuestra a la AZ, lo que hace más complejo el sistema de multicomponentes reguladores del metabolismo de las PAs, además actúa sobre las tres isoformas antes expuestas aquí. Sin embargo, el AZI y la ODC monoméricos no forman heterodímeros, aunque los

homodímeros de AZI no tienen actividad (9), quizá por su incapacidad de unir al fosfato de piridoxal (PLP) y por encontrarse en forma de monómeros solamente, en levaduras. Además como se ha expuesto, algunos de los mecanismos reguladores que mantienen el balance intracelular de las PAs son verdaderamente únicos.

Durante mucho tiempo se consideró que la sobreexpresión de ODC en células cancerosas es un prerrequisito ineludible, pero hasta ahora se propone como consecuencia de la sobreexpresión de la AZI, aunque el número de estudios sobre AZI no es tan grande como el de la ODC.

Por lo antes expuesto, se considera que el AZI resulta importante en la progresión de los tumores. Su regulación a la baja está asociada con la inhibición de la proliferación celular y la actividad reducida de la ODC, presumiblemente modulando la función de la AZ (9). Además, la sobreexpresión del AZI se expone como estimuladora de la proliferación celular y promotor de la transformación celular. También, el inhibidor es capaz de dirigir la interacción con la ciclina D1, previene su degradación, al menos de manera parcial independientemente de la función con la AZ. Todos estos resultados demuestran una función de regulación positiva del inhibidor en la proliferación y la tumorigénesis (28).

Transporte de PAs

Se sabe que en el transporte de PAs está implicada una vía endocítica en células de mamíferos, pero los mecanismos específicos no han sido descritos. En estudios con sondas fluorescentes se describe una acumulación en vesículas ácidas y su posterior transporte mediante dos pasos (23). Varios grupos sugieren que el sistema involucra primero la unión a un acarreador de membrana plasmática, seguido por su transporte en vesículas secuestradoras preexistentes, el cual puede estar relacionado con un sistema de reciclamiento glipican S-nitrosilado. En células de cáncer de colon se sugiere una incorporación caveolar, sin clatrina, así como regulada positivamente por la expresión oncogénica de K-RAS y dependiente caveolina-1 (29).

De tal manera que actualmente se especula sobre la aplicación de estos conocimientos en los tratamientos anticáncer, donde se debe tomar en cuenta los efectos por drogas como la Difluorometilornitina (DFMO), un inhibidor irreversible de la ODC y de la incorporación de PAs exógenas, así como de la etapa del desarrollo de la enfermedad para lograr mejores resultados en las distintas terapias dirigidas al metabolismo de PAs (30).

En el uso de tratamientos terapéuticos podrían ser indicadores de éxito en trabajos experimentales con

fármacos de efectos desconocidos o indeseables (27). En una aplicación práctica se puede asociar los niveles de PAs con el uso ilegal de inductores metabólicos para obtener ganancia de peso en las especies productoras de carne. Por otro lado, el uso de inhibidores de las enzimas involucradas en la biosíntesis de las PAs o de los análogos que han resultado prometedores en problemas neoplásicos del humano (4). Dado que numerosos estudios correlacionan los niveles elevados de PAs con el crecimiento celular anormal o rápido, una estrategia trata las enfermedades con proliferación celular incrementada, no solo cáncer, utiliza compuestos que disminuyen los niveles celulares de PAs (24). En trabajos de nutrición, como suplementos alimenticios se demuestra que la Pu aumenta el grado de crecimiento en neonatos de pollos, terneros, y lechones, bajo estrés nutricional encuentran resultados muy positivos en pavos con reto coccidial. Los resultados se asocian con el grado de maduración del tracto digestivo, que se ha descrito en trabajos con ratas (31), además de proporcionar mejor calidad en el desarrollo del cascarón de huevo asociado con la cantidad de calcio dietario (32). Como indicadores de estrés en aves, donde se estudia la relación entre distribución de PAs en órganos-estrés térmico y suplementación con aminoácidos como arginina, metionina y lisina. Los resultados sugieren la realización de más trabajos que puedan explicar mejor dicha relación con el metabolismo de PAs (33).

En la producción de quesos las PAs adquieren relevancia en varios sentidos. Este producto normalmente presenta gran cantidad de aminas biogénicas, producto de la actividad de aminoácido descarboxilasa en los microorganismos contenidos. Pu, Spd y Spm, además de cadaverina potencian síntomas de riesgo potencial para la salud humana en el llamado «síndrome del queso» e intoxicación por histamina relacionada con tiramina y sus efectos adversos: estrés respiratorio, palpitaciones cardíacas, hiper o hipotensión, dolor de cabeza y crisis hipertensivas debido a la interacción con drogas inhibitorias de monoaminooxidasas. Por otro lado, las diaminas Pu y cadaverina pueden formar las nitrosaminas carcinogénicas al reaccionar con nitritos. Existen grupos que estudian la posibilidad de evitar este tipo de problemas adicionando microviales aislados que degraden dichas aminas biogénicas. Otro aspecto a tomar en cuenta es utilizar a las PAs, así como a las aminas biogénicas en general como indicadores de la calidad o grado higiénico del material crudo empleado en su elaboración (33). Se ha probado la relación entre niveles de PAs y el grado de adulteración de grasa láctea, a partir de leche adulterada demostrado previamente mediante las técnicas legalmente aceptadas. Resulta importante continuar con dichos estudios dada la importancia comercial de este derivado lácteo.

Aplicaciones potenciales de las PAs en las ciencias veterinarias

La determinación de los niveles de PAs tiene múltiples y diversas aplicaciones potenciales relacionadas con la medicina veterinaria.

En relación con los tratamientos medicamentosos de uso veterinario aplicado a animales productores de alimentos, los de la familia de los β -adrenérgicos (como la Ractopamina y el Clembuterol, entre otros) tienen utilidad al inducir ganancia de peso corporal en porcicultura, con el objetivo de producir más masa muscular que grasa, lo que representa un atractivo campo de explotación para casi todos los porcicultores, dadas las ganancias que representa dicha actividad (34). A pesar de que aun en la actualidad se debate sobre la inocuidad de dichas prácticas, parece que pasará algún tiempo antes de que esta se elimine (30). Los porcicultores confían en la calidad de los fármacos que le proporciona la industria farmacéutica, pero no se cuentan con técnicas de campo, que permitan identificar posibles problemas originados por prácticas desleales, que ponen en riesgo la aceptación de su producto por parte de las autoridades. Al respecto se ha reportado que parece existir una interacción clara entre los niveles de PAs y el uso de medicamentos β -adrenérgicos (34), por lo que sería de utilidad establecer la determinación de los niveles de PAs de una forma económica y factible aplicable a nivel de campo a partir de fluidos corporales. En tal sentido, estas moléculas mantienen buena reproducibilidad en su relación con aspectos prácticos para los porcicultores, representando una alternativa real y ventajosa para dictaminar el uso ilegal de inductores de la ganancia de peso corporal.

Por otro lado, el comercio de la grasa láctea representa una industria con cuantiosas ganancias, mucho mayores que las logradas con el producto entero o sus derivados (35). En un estudio realizado con muestras de grasa láctea y grasas adulteradas, los resultados sugieren una relación entre el nivel de adulteración y el contenido de las tres PAs antes nombradas. Dado que no existen reportes que determinen los niveles de PAs en grasa láctea (4), esta sería una aportación importante respecto a la autenticidad de los alimentos de origen animal, que están íntimamente ligados a aspectos contemplados en la medicina veterinaria.

En la producción de quesos las PAs adquieren relevancia en varios sentidos: los quesos normalmente presentan gran cantidad de aminas biogénicas, producto de la actividad de la aminoácido descarboxilasa por parte de los cultivos lácteos utilizados. Pu, Spd y Spm, además de Cad potencian síntomas de riesgo potencial para la salud humana en el llamado «síndro-

me del queso» e intoxicación por histamina relacionada con tiramina siendo sus efectos adversos estrés respiratorio, palpitaciones cardiacas, hiper o hipotensión, dolor de cabeza y crisis hipertensiva debida a la interacción con drogas inhibitoras de monoaminooxidasas.

Las diaminas Pu y Cad pueden formar las nitrosaminas carcinogénicas al reaccionar con nitritos (36). Existen grupos que estudian la posibilidad de evitar este tipo de problemas adicionando aislamientos microbianos que degraden dichas aminas biogénicas, pero otra posibilidad sería utilizar a las PAs, así como a las aminas biogénicas en general como indicadores de la calidad o grado higiénico del material crudo empleado en su elaboración (28). Al respecto al medirse los niveles de PAs en dos tipos de quesos típicos del consumo cotidiano de la población mexicana, se encontró que el tipo asadero, que tiene un mayor tiempo de procesamiento más prolongado presentó niveles hasta diez veces más altos que el tipo queso adobera.

Actualmente se propone administrar dietas ricas en PAs a personas de edad avanzada, para mantener el adecuado recambio del tejido epitelial en el intestino de las personas (37), pero contrariamente se recomienda una dieta baja en contenido de PAs a los pacientes con algún tipo de tumor o de cáncer, dados los requerimientos de dichas moléculas para la división celular. De esta manera, la recomendación de una dieta favorable para cualquiera de ambos casos, se puede facilitar cuando se establezcan los niveles de PAs contenidos en la dieta de las personas (4), quizás sin sacrificar el gusto por comer determinados alimentos, lo cual sería un estudio de potencial interés en el campo de los alimentos.

De más reciente aportación, se le adjudica a las PAs el efecto de regresar la susceptibilidad a bacterias que muestran resistencia a antibióticos. Actualmente se realizan ensayos con cepas de bacterias patógenas multi-resistentes obtenidas de muestras de carne, ya que estudios *in vitro* reportados (38) demuestran resultados alentadores en el uso de sinergistas en el uso de los tratamientos con antibióticos, que permiten incluir a las PAs.

CONCLUSIONES

El metabolismo de las PAs presenta características muy particulares que las convierte en una estrategia poco común de la fisiología celular. Concretamente en el uso de tratamientos terapéuticos podrían ser indicadores de éxito en trabajos experimentales con fármacos de efectos desconocidos o indeseables (33).

Por otro lado, se presentan como una opción de tratamiento del cáncer más natural y menos artificial que las estrategias utilizadas actualmente, aunque sigue careciendo de una aplicación tan específica que pueda proporcionar los mejores resultados. La información que aquí se presenta trata de contribuir en la solución de los problemas y objetivos, además de estimular la generación de resultados que permitan una mayor aplicación, en las ciencias veterinarias para mejorar la calidad de vida de las especies más afectadas en distintas enfermedades o esclarecimiento de procesos degenerativos.

REFERENCIAS

- Childs AC, Mehta DJ, Gerner EW. Polyamine-dependent gene expression. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60:1394-1406.
- Tokuhiro K, Isotani A, Yokota S, Yano Y, Oshio S, Hirose M, et al. *OAZ-1/OAZ3* Is Essential for Rigid Connection of Sperm Tails to Heads in Mouse. *PLoS Genet.* 2009;5(11):e1000712.
- Wallace H, Fraser A, Hughes A. A perspective of polyamine metabolism. *Biochem J.* 2003;376:1-14.
- Zoumas-Morse C, Rock CL, Quintana EL, Neuhaus ML, Gerner EW, Meyskens FL. Development of a polyamine database for assessing dietary intake. *J Am Diet Assoc.* 2007;107:1024-1027.
- García-Faroldi G, Rodríguez CE, Urdiales JL, Pérez-Pomares JM, Dávila JC, Pejler G, et al. Polyamines are Present in Mast Cell Secretory Granules and Are Important for Granule Homeostasis. *PLoS ONE.* 2010;5(11):e15071.
- Wei G, DeFeo K, Hayes CS, Woster PM, Mandik-Nayak L, Gilmour SK. Elevated Ornithine Decarboxylase Levels Activate ATM – DNA Damage Signaling in Normal Keratinocytes. *Cancer Res.* 2008;68(7):2214-2222.
- Pledgie-Tracy A, Billam M, Hacker A, Sobolewski MD, Woster PM, Zhang Z, et al. The role of the polyamine catabolic enzymes SSAT and SMO in the synergistic effects of standard chemotherapeutic agents with a polyamine analogue in human breast cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65(6):1067-1081.
- Takahashi T, Kakehi JI. Polyamines: ubiquitous polycations with unique roles in growth and stress responses. *Ann Bot.* 2010;105:1-6.
- Lughezzani G, Karakiewicz PI, Bigot P, Perrotte P, Crépel M, Rioux-Leclercq N, et al. The prognostic value of erythrocyte polyamines in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2010;46(10):1927-1935.
- Geerts D, Koster J, Albert D, Koomoa DLT, Feith DJ, Pegg AE, et al. The polyamine metabolism genes ornithine decarboxylase and antizyme 2 predict aggressive behavior in neuroblastomas with and without MYCN amplification. *Int J Cancer.* 2010;126(9):2012-2024.
- Jann J, Alhonen L, Pietila M, Keinanen TA. Genetic approaches to the cellular functions of polyamines in mammals. *Eur J Biochem.* 2004;271:877-894.
- Casero RA, Pegg AE. Polyamine catabolism and disease. *Biochem J.* 2010;421(3):323-338.
- Young-Mi G, Dean PJ. Redox compartmentalization in eukaryotic cells. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1780(11):1273-1290.
- Adachi MS, Juarez PR, Fitzpatrick PF. Mechanistic studies of human spermine oxidase: kinetic mechanism and pH effects. *Biochemistry* 2010;49(2):386-392.
- Snafir Z, Keren-Paz A, Bercovich Z, Kahana Ch. Antizyme 3 inhibits polyamine uptake and ornithine decarboxylase (ODC) activity, but does not stimulate ODC degradation. *Biochem J.* 2009;419:99-103.
- Duloo I, Gopalan G, Melino G, Sabapathy K. The antiapoptotic DeltaNp73 is degraded in a c-Jun-dependent manner upon genotoxic stress through the antizyme-mediated pathway. *PNAS* 2010;107(11):4902-4907.
- Chen X, Xi Y, Bloecher A, Aebersold R, Clurman B, Roberts J. N-acetylation and ubiquitin-independent proteasomal degradation of p21^{Clip1}. *Mol Cell.* 2004;16:839-847.
- Bercovich Z, Snafir Z, Keren-Paz A, Kahana Ch. Antizyme affects cell proliferation and viability solely through regulating cellular polyamines. *JBC* 2011; Manuscript M111.270637.

19. Bekaert M, Ivanov IP, Atkins JF, Baranov PV. Ornithine decarboxylase antizyme finder (OAF): Fast and reliable detection of antizymes with frameshifts in mRNAs. *BMC Bioinformatics* 2008;9:178.
20. Palanimurugan R, Scheel K, Hofmann R, Dohmen J. Polyamines regulate their synthesis by inducing expression and blocking degradation of ODC antizyme. *EMBO J.* 2004;23: 4857-4867.
21. Gödderz D, Palanimurugan SE, Dohmen RJ. The N-terminal unstructured domain of yeast ODC functions as a transplantable and replaceable ubiquitin-independent. *J Mol Biol.* 2011;407(3):354-367.
22. Pegg AE, Wang X. Mouse models to investigate the function of spermine. *Comm Integrative Biol.* 2009;2:3,271-274.
23. Kuo-Liang S, Ya-Fan L, Hui-Chih H, Guang-Yaw L. Critical Factors Determining Dimerization of Human Antizyme Inhibitor. *J Biol Chem.* 2009;284(39):26768-26777.
24. Liu YCh, Yi-Liang Liu YL, Su JY, Liu GY, Hung HCh. Critical Factors Governing the Difference in Antizyme Binding Affinities between Human Ornithine Decarboxylase and Antizyme Inhibitor. *PLoS ONE.* 2011;6(4):e19253.
25. Mangold U. Antizyme inhibitor: mysterious modulator of cell proliferation. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:2095-2101.
26. Aouida M, Poulin R, Ramotar D. The N-terminal unstructured domain of yeast ODC functions as a transplantable and replaceable ubiquitin-independent. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6275-6284.
27. Maas MB, Furie KL. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomark Med.* 2009;3(4):363-383.
28. Novella-Rodríguez S, Veciana-Nogués MT, Roig-Sagués AX, Trujillo-Mesa AJ, Vidal-Carou MC. Influence of starter and nonstarter on the formation of biogenic amine goat cheese during ripening. *J Dairy Sci.* 2002;85:2471-2478.
29. Roy UKB, Rial NS, Kachel KL, Gerner EW. Activated K-RAS Increases Polyamine Uptake in Human Colon Cancer Cells Through Modulation of Caveolar Endocytosis. *Mol Carcinog.* 2008;47(7):538-553.
30. Ross KA, Beaulieu AD, Merrill J, Vessie G, Patience JF. The impact of ractopamine hydrochloride on growth and metabolism, with special consideration of its role of nitrogen balance and water utilization in pork production. *J Anim Sci.* 2011;89(7):2243-2256.
31. Wu G, Bazer FW, Burghardt RC, Johnson GA, Kim SW, Li XL, et al. Impacts of amino acid nutrition on pregnancy outcome in pigs: Mechanisms and implications for swine production. *J Anim Sci.* 2010;88 Suppl:E195-204.
32. Chowdhury SR, Smith TK. Dietary interaction of 1,4-diaminobutane (putrescine) and calcium on eggshell quality and performance in laying hens. *Phys Med.* 2001;17(1):187-188.
33. Girdhar SR, Barta JR, Santoyo FA, Smith TK. Dietary putrescine (1,4-Diaminobutane) influences recovery of turkey poults challenged with a mixed coccidial infection. *J Nutr.* 2006;136:2319-2324.
34. Spurlock DM, McDanel TG, McIntyre LM. Changes in skeletal muscle gene expression following clenbuterol administration. *BMC Genomics.* 2006;7:320-335.
35. European Comisión Directorate-General for Agricultura. The CAP reform: Milk and milk products. 3rd edition. 1999.
36. Valle-Vega P. Toxicología de alimentos. 1ª ed. México, D.F. Instituto Nacional de Salud Pública, Centro Nacional de Salud Ambiental. 2000.
37. Bardócz S, Duguid TJ, Brown DS, Grant G, Pusztai A, White A, et al. The importance of dietary polyamines in cell regeneration and growth. *Br J Nutr.* 1995;73:819-828.
38. Kwon DH, Lu ChD. Polyamine Effects on Antibiotic Susceptibility in Bacteria. *Antimic Agents Chem.* 2007;51(6):2070-2077.

Recibido: 13-1-2012.
Aceptado: 30-8-2012.