

NUTRICION

GLICONUTRIENTES (AZUCARES QUE CURAN) Revisión Bibliográfica

Manuel Espinoza Saborío *

SUMMARY

It was previously believed that carbohydrates single served to contribute energy. Investigations accomplished as from the decade of sixty suggest that besides they are implicated in a series of vital functions for the preservation of cell integrity. Eighth carbohydrates have been denominated gliconutrients, these are essential for life by their participation in activities like the immunogenic vigilance and the transmission of hereditary information. Glicobiology arises from the study of the carbohydrates and another biological molecules with which they interact. It is a field of relatively incipient investigation, but it opens new horizons in the

understanding of the physiopathological mechanisms that lead to the disease and the effective treatment thereof. The objective of this revision is to show a general panorama about this new field of investigation.

INTRODUCCIÓN

Se sabe que el desarrollo de una deficiencia nutricional es un fenómeno progresivo. Conforme ésta se va instaurando, se van produciendo adaptaciones en el cuerpo que modifican el estado homeostático. El organismo en esta situación busca alcanzar un nuevo estado donde se preserven sus funciones fisiológicas; pero, si la deficiencia de un nutriente se prolon-

ga, se reducen los niveles funcionales de las propias células, lo que lleva invariablemente a alteraciones clínicas o a la aparición de enfermedades. Tal es el caso de la anemia ferropénica, o por deficiencia de vitamina B 12; el escorbuto por deficiencia de vitamina C; el Kwashiorkor por falta de proteínas, y la xeroftalmia por niveles inadecuados de vitamina A, para citar solo algunos ejemplos.

DEFICIENCIAS NUTRICIONALES

La causa de la deficiencia de nutrientes puede deberse a una ingesta inadecuada, a malabsorción intestinal, o bien, a pérdidas o consumo excesivo en ciertos estados fisiológicos o patológicos donde se presentan mayores demandas,

* Médico General. U.C.R.

como sucede con los niños en crecimiento, el embarazo, la lactancia, los estados de convalecencia, la alimentación parenteral, personas caquéticas, los ancianos, pacientes traumatizados, alcohólicos, hospitalización por más de 2 semanas, etc. Sea cual sea el mecanismo tarde o temprano se presentan niveles depletados en los tejidos y en los compartimientos de reserva del cuerpo, y es de esperar que esta situación interfiera en las funciones fisiológicas de los seres vivos al alterar el funcionamiento celular normal, lo que se traduce en enfermedad. Después de todo células sanas conforman tejidos sanos.

GLICONUTRIENTES

Se ha implicado la participación de 8 carbohidratos en la comunicación entre las células. Estos carbohidratos se conocen como gliconutrientes y se localizan en las membranas celulares, ellos son: Glucosa, Galactosa, Manosa, Xylosa, fucosa, N-acetilgalactosamina, N-acetilglucosamina y Acido N-acetilneuramínico. De estos ocho sacáridos solo la glucosa y la galactosa se obtienen en cantidades suficientes a través de la dieta, los 6 restantes pueden sintetizarse en el cuerpo a través de largas vías metabólicas, las cuales pueden ser ineficientes ante ciertas circunstancias estresantes para el metabolismo. En condiciones normales se hace difícil la obtención de la mayoría de dichos gliconutrientes

debido a alimentos cultivados en suelos deficitarios y a métodos de cocción que restan valor nutritivo a los alimentos que llegan a la mesa. Se cree que estos 8 azúcares son esenciales para la vida pues forman parte importante en actividades tales como: la comunicación de la información contenida dentro del ADN en el proceso de la división celular; la participación en el sistema de defensa celular y humoral en el reconocimiento y la comunicación entre células a través de antígenos y anticuerpos localizados en sus membranas, así como en la restauración y regeneración de las células dañadas por procesos diferentes, como por ejemplo la degeneración oxidativa implicada en el envejecimiento y la muerte celular.

BIOMOLÉCULAS

Las cadenas de oligosacáridos permiten una gran información biológica gracias a los enlaces glucosídicos que pueden generar los azúcares. Se sabe por ejemplo que tres hexosas diferentes pueden enlazarse una con otra para formar más de 1000 trisacáridos diferentes. Las cadenas de azúcares o glicanos usualmente se enlazan con proteínas y lípidos produciendo glicoproteínas y glicolípidos respectivamente. Ellos también participan en actividades tan variadas como el plegamiento y el nivel funcional de las proteínas, la fisiología de los leucocitos, la vigilancia inmunológica y el ensamblaje

genético. Se puede decir entonces que las modificaciones estructurales que hacen los carbohidratos a las proteínas y a los lípidos son la clave para modular sus funciones dentro de las células. Ellos intervienen en el reconocimiento celular de las infecciones, el cáncer y la respuesta inmune. Las células cancerosas presentan glicoproteínas y glicolípidos en sus superficies que logran evadir a las células de defensa del cuerpo evitando su destrucción. Los microorganismos patógenos también utilizan las glicoproteínas y glicolípidos para colonizar los tejidos del huésped y cuando los gliconutrientes no están presentes o son incorrectamente sintetizados se produce una disrupción en el sistema inmunológico. Casi todas las moléculas clave involucradas en la respuesta inmune innata y adaptativa son glicoproteínas. En el sistema inmunológico celular forman parte del ensamblaje de los antígenos del Complejo de Histocompatibilidad Mayor (CHM) y del complejo de receptores de las células T. En el sistema de defensa humoral todas las inmunoglobulinas y la mayoría de los componentes del complemento están glicosilados. Los oligosacáridos de las glicoproteínas en la unión entre las células T y las células presentadoras de antígenos ayudan a orientar las superficies de unión a los receptores, proveen de protección contra las proteasas y restringen las interacciones no específicas entre las proteínas ve-

cinas.

SELECTINAS

Las selectinas son proteínas fijadoras de carbohidratos que juegan un papel en la atracción de leucocitos hacia los sitios lesionados en los tejidos. Aparecen revistiendo la superficie endotelial de los vasos sanguíneos después de una lesión y en respuesta a la liberación de citocinas por parte del tejido dañado. Se sabe que las selectinas se unen a diferentes estructuras de carbohidratos llamadas Sialyl Lewis X en la superficie de los leucocitos circulantes. Esta unión funciona a manera de freno en los leucocitos circulantes de modo que se ponen en contacto con la superficie endotelial dañada y permite la introducción del leucocito en el sitio de la lesión. Es bien reconocida la acción reparadora de los leucocitos en el proceso de la inflamación, sin embargo esta respuesta puede ser dañina para los tejidos por sí misma. En investigación en ratones dirigida al bloqueo de las selectinas a los sitios receptores de las Sialyl Lewis X, se demostró que dichos bloqueos redujeron la respuesta inflamatoria a los vasos sanguíneos lesionados. La industria farmacéutica ha tratado de reproducir estos logros a través de nuevos medicamentos, pero los intentos han sido fallidos. Sin embargo cabe destacar que existen sustancias como la heparina que es una mezcla de polímeros que se forman a partir de la macro-

heparina, una glicoproteína cuya síntesis se inicia en los ribosomas a partir de una cadena peptídica, y que posteriormente se procesa en el aparato de Golgi mediante la incorporación sucesiva de azúcares. Otro medicamento es la Eritropoyetina la cual tiene en su molécula azúcares que le confieren mayor estabilidad y duración en el torrente sanguíneo garantizando una mejor respuesta al tratamiento. Los virus se aprovechan de la maquinaria de glicosilación existente en las células del huésped para empaquetar sus propias glicoproteínas y de esta forma evitan su detección inmunológica. Una estrategia antiviral sería entonces el uso de inhibidores de la glicosilación a nivel del retículo endoplásmico o del aparato de Golgi de las células, que interfieran con el empacamiento de las proteínas virales como en el caso de la hepatitis B, C o el HIY. Se cree que esto podría desestabilizar al virus e impedir su secreción fuera de la célula infectada. En la artritis reumatoide y en el lupus eritematoso sistémico se han detectado cambios significativos en las glicofomas (moléculas cuya estructura contiene carbohidratos) de la población de las inmunoglobulinas G (IgG) lo que se cree juega un papel en la respuesta autoinmune de estas enfermedades. Se está tratando de demostrar que un ajuste en la síntesis de glicolípidos podría beneficiar a algunos pacientes con la Enfermedad de Gaucher, uno de los

desórdenes hereditarios perteneciente a las enfermedades por depósito de glicolípidos. Se sabe que la Enfermedad de Gaucher se produce por una de muchas mutaciones genéticas que pueden enlentecer o inhibir la eliminación de ciertos glicolípidos, los cuales se acumulan en vesículas que eventualmente destruyen a las células. Actualmente existe en el mercado estadounidense un fármaco conocido como Cerezyme, una forma recombinante de la Glucocerebrosidasa, la enzima deficitaria en esta patología. La terapia es altamente efectiva, requiere de infusiones intravenosas hasta tres veces por semana y su costo es de aproximadamente \$200.000 al año.

Existe una condición conocida como desorden congénito de la glicosilación tipo Ib, que cursa con problemas gastrointestinales crónicos incluyendo vómito, diarrea, sangrado y formación de trombos. Se relaciona con defectos hereditarios en el procesamiento de los azúcares que puede conducir a la muerte o a problemas neurológicos severos. Los niños con este defecto carecen de una enzima llamada fosfomanosa isomerasa que convierte a la fructuosa 6 fosfato en manosa 6 fosfato. La manosa es un intermediario crítico para la síntesis de proteínas glicosiladas, las cuales están presentes en miles de funciones bioquímicas en el cuerpo humano. Se conoce de un

caso anecdótico de un niño portador de este desorden congénito de la glicosilación tipo Ib, que estaba sangrando y a quién se le habían administrado 20 litros de sangre como parte de su tratamiento, su estado se reportaba crítico. Se inició la administración de manosa, y 6 meses después el niño estaba completamente bien según los reportes médicos. Este caso fue publicado en abril de 1998 en *The Journal of Clinical Investigation*. Aunque se trata de un caso anecdótico la importancia real es que se está ante nuevas perspectivas en la comprensión de las enfermedades. Basados en el hecho de que todas las células del cuerpo tienen azúcares se abre un nuevo panorama en el enfoque terapéutico y en la comprensión de las mismas. Solo la investigación podrá verificar si los azúcares tienen la capacidad de curar.

R E S U M E N

Se creía anteriormente que los carbohidratos solo servían para aportar energía. Investigaciones realizadas a partir de la década de los sesenta indican que además están implicados en una serie de funciones vitales, para la preservación de la función e integridad celular. Se han identificado 8 carbohidratos a los que se les ha denominado gliconutrientes, se cree que estos son esenciales para la vida por su participación en actividades como la vigilancia inmunológica y la transmisión de información hereditaria. La glicobiología surge a partir del estudio de los carbohidratos y otras moléculas biológicas con las cuales interactúan. Es un campo de investigación relativamente incipiente pero que abre nuevos horizontes en la comprensión de los mecanismos fisiopato-

lógicos que conducen a la enfermedad o al tratamiento efectivo de la misma. El objetivo de esta revisión es mostrar un panorama general acerca de este nuevo campo de la investigación .

B I B L I O G R A F Í A

1. Florez, Jesús et als. *Farmacología Humana*. (2a ed). Barcelona España: Masson S.A., 1996, 1216 pp
2. [Http://WWW.Fisherinstitute.org](http://WWW.Fisherinstitute.org)
3. http://www.glycohealthservice.com/s-nutrients_carbohydrates2.htm
4. <Http://WWW.sciencemag.org/feature/data/Carbohydrates.shl>
5. Mahan, L. Kathleen et al. *Krause's Food Nutrition & Diet Therapy*. (9th ed). United States of America: W.B Saunders Company, 1996, 1194 p.p.
6. Murray, Robert K et als. *Bioquímica de Harper*. (12 ed). México D.F. El Manual Moderno SA, 1992, 740 pp
7. Rudd, Pauline et als "Glycosylation and the Immune System" en *Science*, Vol 291, No.5512, 23/3/01, 2370-2375.
8. Stella Hurtley, Robert Service, Phil Szuromi "Cinderella's Coach is Ready" en *Science*, Vol 291, No.5512, 23/3/01, 2337-2343.