

Tesi doctoral

La recerca del doctor Miquel Adrover desvela part del mecanisme d'acció farmacològica de la piridoxamina, un vitàmer natural de la vitamina B6 amb propietats preventives del desenvolupament de les patologies associades a la hiperglucèmia

Resum

La recerca del doctor Miquel Adrover, membre del grup de Reactivitat Molecular i Disseny de Fàrmacs de la UIB, ha desvelat una part del mecanisme d'acció farmacològica de la piridoxamina, un vitàmer natural de la vitamina B6 amb propietats preventives del desenvolupament de les patologies associades a la hiperglucèmia. L'excés de glucosa en el plasma —la hiperglucèmia—, que s'associa a la diabetis *mellitus*, és el responsable de tot un seguit de modificacions estructurals i funcionals sobre proteïnes o/i enzims de baixa velocitat de recanvi, mitjançant un procés conegut com a glicació proteica i que és a la base de patologies com la retinopatia i les disfuncions renals, arterials i neuronals que desenvolupen els pacients. Entre d'altres aspectes, la recerca del doctor Adrover ha palesat que la piridoxamina, ateses les seves característiques estructurals, reacciona amb la glucosa mitjançant un mecanisme diferent del d'altres amines (ja emprades per combatre la glicació), i que aquesta reacció no genera cap compost amb capacitat de glicació i per tant contraproduent, com sí que passa en el cas dels altres composts aminats.

Introducció

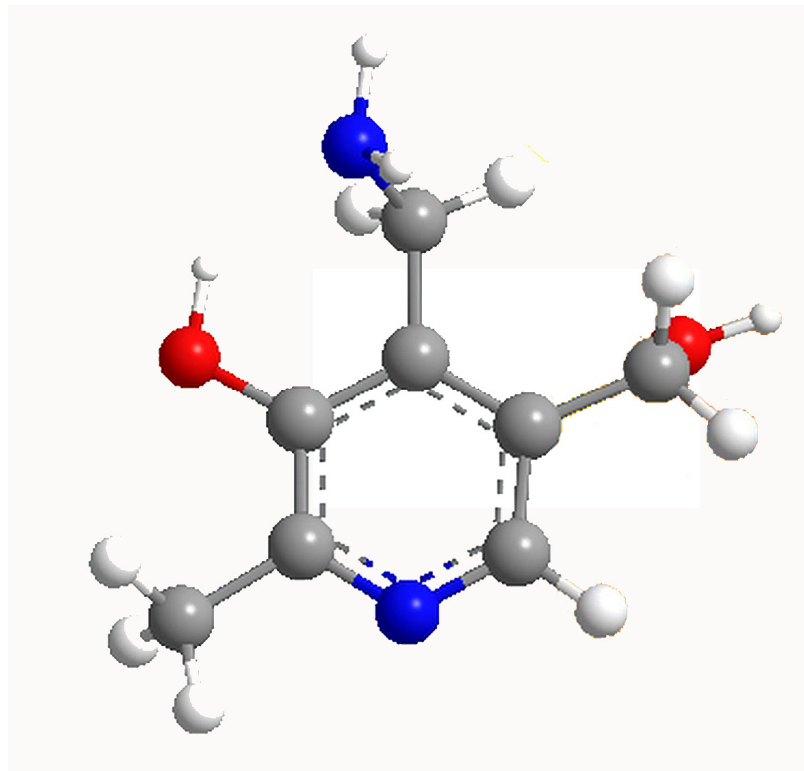
La transaminació, la descarboxilació i la desaldolització dels aminoàcids són processos metabòlics implicats en la síntesi de proteïnes. Aquests processos serien impossibles sense la presència de la vitamina B6. Això és perquè la majoria dels enzims que catalitzen les reaccions esmentades requereixen la presència d'un derivat de la vitamina B6 per ser actius. Més concretament, la vitamina B6 és formada per un conjunt de tres composts químics semblants, anomenats vitàmers: la piridoxina (PN), el piridoxal (PL) i la piridoxamina (PM). El conjunt de vitàmers naturals s'amplia amb el seus respectius èsters fosfòrics en posició 5', i són aquests darrers els vitàmers actius metabòlicament. Però a més d'aquesta funció com a cofactor enzimàtic, la vitamina B6 actua com a inhibidor de la glicació proteica.

Què és la glicació proteica?

L'excés de glucosa en el plasma —la hiperglucèmia—, que s'associa a la diabetis *mellitus*, és el responsable de tot un seguit de modificacions estructurals i

funcionals sobre proteïnes o/i enzims de baixa velocitat de recanvi, procés que es coneix com a glicació proteica. S'ha assenyalat la glicació com la responsable del desenvolupament de gran nombre de patologies associades a la hiperglucèmia, com és ara la retinopatia, les disfuncions renals, arterials i neuronals, etc. Molts pacients de diabetis, sigui del tipus I o del tipus II, han patit o pateixen alguna d'aquestes malalties.

La glicació comença mitjançant la reacció de la glucosa sobre les cadenes laterals de les lisines proteiques (les lisines són aminoàcids essencials). Aquesta reacció inicial forma una base de Schiff que, atesa la seva naturalesa glúcica, reordena per formar un compost d'Amadori. Per altra banda, l'oxidació d'aquests composts carbohidratats (catalitzada per ions Fe^{3+} o Cu^{2+}) provoca la formació de radicals lliures i d'un conjunt de composts carbonílics altament reactius. Aquests composts reaccionen amb les cadenes laterals d'un ampli ventall d'aminoàcids, incrementant la modificació estructural provocada en primera instància per la glucosa. Aquestes reaccions conclouen amb la formació dels productes finals de la glicació, responsables del desenvolupament de les patologies esmentades.



La piridoxamina

Com ja s'ha dit, la vitamina B6 pot actuar com a inhibidor de la glicació proteica. Així i tot, si un vitàmer destaca per la seva efectivitat per sobre els altres, aquest és la piridoxamina, fins al punt que s'ha comprovat que l'administració de piridoxamina redueix considerablement el desenvolupament de la retinopatia i de la nefropatia diabètica. Però, com actua la piridoxamina per aconseguir aquest efecte?

Si bé es coneixien les propietats farmacològiques de la piridoxamina, els estudis que en demostraven el mecanisme d'acció eren molt reduïts. Únicament s'havia comprovat que la piridoxamina podia reaccionar amb uns quants composts carbonílics amb capacitat de glicació (el glioxal i el glicolaldehid) i que podia acomplexar ions metàl·lics. Així i tot, els estudis que avaluaven quantitativament aquests mecanismes eren nuls.

La recerca feta pel doctor Miquel Adrover, membre del grup de Reactivitat Molecular i Disseny de Fàrmacs de la UIB, dirigit pel doctor Francesc Muñoz, ha omplert el buit fins ara existent respecte al coneixement del mecanisme d'acció inhibidora de la piridoxamina. Els resultats obtinguts constituïren la seva tesi doctoral, defensada el passat dia 19 de setembre a la UIB, la qual fou dirigida per la doctora Josefa Donoso Pardo i el doctor Bartomeu Vilanova i Canet.

Com actua la piridoxamina per deturar la glicació?

Si bé s'havia comprovat que la piridoxamina pot segrestar composts amb capacitat de glicació procedents de l'autooxidació de la base de Schiff i del compost d'Amadori, no s'havia comprovat des d'un punt de vista quantitatiu la rellevància d'aquest mecanisme. Per això, a la primera part de la tesi, el doctor Miquel Adrover va estudiar la cinètica de reacció entre la piridoxamina i un conjunt de composts de glicació. Els resultats obtinguts foren comparats als determinats en estudiar aquestes mateixes reaccions però emprant com a nucleòfils models de les dianes de glicació proteica. Aquest estudi permeté concloure que la piridoxamina és entre quatre i cinc vegades més reactiva en condicions fisiològiques que les cadenes laterals de les lisines, per la qual cosa podrà inhibir de manera competitiva i efectiva la glicació d'aquests residus proteics.

La glucosa és el compost carbonílic més important de la glicació, essencialment perquè actua fent-ne de promotor. S'ha vist que durant l'administració de composts aminats per combatre la glicació es produeix la inevitable reacció d'aquests amb la glucosa, i que, com a conseqüència, es formen composts carbonílics de baix pes molecular amb elevada capacitat de glicació. Aquest fet, observat quan hom utilitza lisina o arginina, constitueix un efecte contraproductiu a la seva administració. Amb la finalitat de saber si aquest procés es dona també en el cas de la piridoxamina, es va estudiar la seva reacció amb la glucosa. Els resultats obtinguts demostraren que ateses les característiques estructurals de la piridoxamina, la reacció es dona mitjançant un mecanisme diferent del de les altres amines, i que com a producte no es forma cap compost carbonílic. Per tant es concloué que la reacció de la piridoxamina amb la glucosa no representa cap efecte contraproductiu a la seva administració.

S'havia vist també que la piridoxamina era capaç d'inhibir l'evolució dels composts d'Amadori per formar els productes finals de la glicació. Encara així el mecanisme que possibilitava aquest efecte no es coneixia. Els estudis realitzats pel doctor Adrover demostraren que el principal mecanisme que possibilita l'efecte inhibidor de la piridoxamina és la complexació dels ions metàl·lics que catalitzen l'evolució dels composts d'Amadori.