

LA HIPERGLUCEMIA INDUCE RETENCIÓN INTRACELULAR DE ANTITROMBINA. NUEVAS EVIDENCIAS DE DIABETES COMO ENFERMEDAD CONFORMACIONAL E IMPLICACIONES EN EL RIESGO TROMBÓTICO

D. Hernández-Espinosa^a, A. Miñano^a, R. Mota^b, A. Ordóñez^a, V. Vicente^a y J. Corral^a

^aCentro Regional de Hemodonación. ^bDepartamento Bioquímica, Biología Molecular B e Inmunología. Universidad de Murcia.

Introducción: Se ha indicado que la hiperglucemia puede modificar las características funcionales de diferentes proteínas plasmáticas. Recientemente hemos mostrado que la glicación no enzimática de la antitrombina (AT) inducida por hiperglucemia provoca una reducción de su afinidad por heparina asociada con una menor actividad. Sin embargo, estas modificaciones no se observan en pacientes con diabetes, quienes tienen una moderada deficiencia tipo I.

Objetivo: Investigar el efecto intracelular de la hiperglucemia, estudiando dos serpinas AT y $\alpha 1$ -antitripsina ($\alpha 1$ -AT).

Métodos: Células de hepatoma humano HepG2 fueron tratadas con diferentes concentraciones de glucosa y methylglyoxal (MG), dos de los metabolitos circulantes más importantes en la diabetes mellitus. Ratones Swiss fueron tratados con estreptozocina a dosis agudas durante 2 días para inducirles una diabetes tipo I. En los dos casos se evaluaron los niveles, actividad y modificaciones conformacionales de la AT. Además, se realizó un estudio histológico e inmunohistológico de AT y $\alpha 1$ -AT.

Resultados: Altas concentraciones de glucosa y de MG provocaron una menor secreción de AT y $\alpha 1$ -AT en HepG2. Este efecto es debido a la retención intracelular de estas proteínas en forma de agregados. El modelo murino de diabetes aguda tipo I reproduce de forma más moderada los efectos observados en el modelo celular. Así, los ratones diabéticos presentan agregados intracelulares de AT y $\alpha 1$ -AT que son retenidos en el interior del hígado y que explican la moderada deficiencia tipo I (antigénica y funcional) de estas proteínas en plasma. El efecto de la hiperglucemia es exclusivamente intracelular, ya que las proteínas circulantes son conformacionalmente normales. Estas mismas características son las encontradas en el plasma de pacientes con diabetes.

Conclusiones: A pesar de que elevadas concentraciones de glucosa y MG pueden modificar características de la AT como su afinidad por heparina y su función anticoagulante, estos efectos no se observan en pacientes con diabetes, probablemente porque estos metabolitos no alcanzan las concentraciones necesarias en pacientes, y por la corta vida media de la AT. Sin embargo, la diabetes tiene consecuencias relevantes en el interior del hepatocito. Mediante mecanismos conformacionales, la hiperglucemia induce una moderada agregación intracelular de moléculas sensibles estructuralmente, como las serpinas hepáticas. Las moléculas agregadas no son secretadas, provocando una moderada deficiencia tipo I circulante, que en el caso de la AT podría contribuir al estado procoagulante observado en pacientes diabéticos. Además, nuestros resultados muestran nuevas evidencias que sustentan la diabetes como enfermedad conformacional.