

Rapamicina una perspectiva contra el envejecimiento

Rapamicine a perspective against the aging

Zelma Guisela Iriarte Oporto*

*Estudiante de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés

RESUMEN

A la fecha se ha encontrado un fármaco denominado Rapamicina capaz de destruir aquellas células alteradas, degeneradas e impedir la proliferación de estas mismas, mediante un proceso denominado autofagia, sin embargo, este fármaco es potencialmente inmunosupresor, por lo que resulta útil en el caso de ciertos trasplantes de órganos, pero es importante recalcar que este efecto inmunosupresor es una contraindicación ya que al prolongar la vida este fármaco estaría disminuyendo nuestras defensas, lo cual no sería beneficioso en lo absoluto. Sin dejar de lado que este fármaco impulsa al desarrollo de más estudios para que a partir de éste se pueda crear uno similar con una vía molecular idéntica, así mismo carente de efectos colaterales como la inmunosupresión.

Palabras Clave: Rapamicina.

ABSTRACT

To date found a drug called Rapamycin can destroy those cells altered degenerate and prevent proliferation of these same, through a process called autophagy, however, this potentially immunosuppressive drug is therefore useful in the case of certain organ transplants, but it is important to emphasize that this is a contraindication immunosuppressive effect and prolong life that this drug would be lowering our defenses, which would not be beneficial at all. Without neglecting this drug promotes the development of further studies so that from this they may create a similar one with the same molecular pathway, also devoid of side effects such as immunosuppression.

Keywords: Rapamycin

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso progresivo, intrínseco y universal que con el tiempo ocurre en todo ser vivo a consecuencia de la interacción de la genética del individuo y su medio ambiente, produciendo alteraciones en un organismo que conducen a pérdidas funcionales y a la muerte.

En el año 2009 se dio a conocer que el fármaco Rapamicina puede prolongar la vida. Actualmente este fármaco se usa para evitar que el cuerpo rechace los trasplantes de órganos, disminuyendo la inmunocompetencia de los pacientes, hecho por el cual se conoce como un potente inmunosupresor.

Este fármaco se encuentra altamente considerado como un posible tratamiento para la enfermedad de Hutchinson Gilford Progeria, una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por el envejecimiento prematuro.

MARCO REFERENCIAL

- **RAPAMICINA:** Es un medicamento inmunosupresor usado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados, usado especialmente en el trasplante de riñón.

- **INMUNOSUPRESOR:** sustancia o técnica que atenúa o evita una respuesta inmunitaria.
- **mTOR (mammalian Target of Rapamycin)** Es una serina/treonina quinasa de 289kDa. La familia de proteínas TOR tiene funciones pleiotrópicas como también participa en la regulación del inicio de la transcripción del ARNm y la traducción a proteína en respuesta a concentraciones intracelulares de aminoácidos y otros nutrientes esenciales.
- **AUTOFAGIA** Es un proceso catabólico altamente conservado en eucariotas, en el cual el citoplasma, incluyendo el exceso de orgánulos o aquellos deteriorados o aberrantes, son secuestrados en vesículas de doble membrana y liberados dentro del lisosoma/vacuola para su descomposición y eventual reciclado de las macromoléculas resultantes.

MARCO TEORICO

La Rapamicina o también conocida como Sirólimus, es un agente inmunosupresor nuevo y eficaz aislado del *Streptomyces hygroscopicus*, una bacteria actinomiceta que inicialmente se estudió como antifúngico, y en la que posteriormente se descubrió actividad antitumoral e inmunosupresora en modelos animales.

Después se descubrió que este fármaco también podía actuar como un antifúngico y un inmunodepresor, lo que limitaba su uso como antibiótico pero le confería otras ventajas.

Este fármaco modula la respuesta inmune inhibiendo la actividad de una proteína con acción esencial en la coordinación de los procesos requeridos para que la célula pase de la fase G1 a la S del ciclo celular. Interfiere la transducción de la señal provocada por la unión de la interleucina 2 (IL-2) a su receptor, deteniendo el ciclo de los linfocitos T en la transición de G1 a S e impidiendo por tanto su proliferación convirtiéndose en un inmunosupresor.

La Rapamicina se une a un receptor intracelular citosólico (inmunofilina), la proteína de unión al FK (FKBP), formando un complejo que inhibe la vía independiente del calcio mediante dos mecanismos: uno de acción directa y otro mediante la inhibición de dos enzimas diana específicas de rapamicina (TOR1 y TOR2). También inhibe la fosforilación de las quinasas p70 y p34 (inducidas por la IL-2), que son cruciales para la regulación

del ciclo celular, además de que la rapamicina facilita la apoptosis de las células tumorales.

El efecto inmunosupresor de la rapamicina es sinérgico al de ciclosporina, tanto *in vivo* como *in vitro*, y el perfil de efectos adversos difiere del resto de agentes inmunosupresores. (1)

Por otro lado, el complejo rapamicina-FKB12 actúa por un mecanismo distinto, interaccionando con la proteína mTOR (mammalian target of rapamycin), mTOR interviene en una ruta distinta de transducción de señales, la cual es necesaria para la evolución de la fase G1 a S del ciclo celular de las células T del sistema inmune. (23)

La mTOR (proteína diana de la rapamicina en mamíferos) es una serina-treonina proteína quinasa de 289-kDa, miembro de la familia PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa) a la cual la Rapamicina inhibe.

Vía Fosfatidil inositol 3 quinasa y Proteína quinasa B (PI3K -AKT)

Esta vía se activa por estímulos mitogénicos de los factores de crecimiento los cuales son una amplia variedad de señales celulares como: factores de crecimiento mitogénicos, hormonas como la insulina, los nutrientes (aminoácidos, glucosa), niveles de energía celular, y las condiciones de estrés que se unen a receptores a la membrana celular. Estos receptores incluyen IGFR (Insulin-like Growth Factor Receptor) (Receptores de crecimiento parecidos a la insulina) (Somatomedinas), PDGFR (derivado de plaquetas receptor del factor de crecimiento), el EGFR (factor de crecimiento epidérmal), a su familia.

La vía de la PK13 (Fosfatidil quinasa inositol), comienza con la activación de PK13. Esta activación puede estar dada por tres diferentes rutas:

- Dos rutas se inician con la activación de un receptor que pertenece a la familia de la TIROSIN QUINASES 2 (Quinasas de tirosina) como (RTK), el cual, sometido a un factor de crecimiento extracelular ya mencionados anteriormente, se une a este y se lleva al cabo una dimerización, esta nueva unidad formada de esta unión se autofosforila, y dependiendo del receptor diferentes proteínas pueden unirse a un dominio fosforilado, como en este caso se une el Receptor de insulina 1 (IRS1) este se une al receptor del IR1, este sitio sirve como un sitio para juntar y activar la PI3K, directamente con la TIROSIN QUINASE (Quinasas de Tirosina).

- Otro mecanismo consiste en la unión del GTP- RAS, que activa la PI3K.

En la segunda etapa de esta vía donde el segundo mensajero es el 3,4,5 Trifosfotidil inositol o 3PI, Fosfatidil inositol 3P el cual es formado por la activación de la serina-treonina quinasa PI3K, la cual migra dentro de la membrana y se une a la 4,5 Bifosfato inositol o 2PIP, que es un componente de la membrana celular.

La PI3K puede activar a la quinasa AKT, esta trabaja con muchos sustratos, y tiene muchos efectos de los cuales el efecto más conocido es la inhibición de la apoptosis o programa de muerte celular, donde AKT se une al factor BAX (Proteína BAX), y forman huecos a nivel de la membrana, y en ausencia de la AKT estos huecos crecen más, hasta llegar a la muerte celular.

Otra función es la de la síntesis y traducción de proteínas, este efecto está producido por una cascada de proteínas con múltiples pasos, dicha cascada empieza con la activación de la proteína RHEB, que activa la mTOR.

El mTOR, interactúa y activa el factor de traducción, se une al ribosoma y cataliza la conversión de mRNA a proteína.

Esta proteína baja las concentraciones de la proteína FOXO, esta proteína fosforilada es un sustrato del endosoma – ubiquitina, el cual transforma los péptidos de ubiquitina, a la proteína, estos péptidos se destruyen por un complejo de proteasas el PROTEOSOMA, de esta manera AKT previene el tumor supresico proteína FOXO de inhibir la proliferación.

Varias alteraciones genéticas como amplificación, mutación y rearrreglos cromosómicos pueden comprometer la vía PI3K, generando su activación permanente. Por ejemplo en diferentes tipos de cáncer se han encontrado evidencias de estas modificaciones genéticas deletéreas. La activación anormal de la vía PI3K resulta en alteración de los mecanismos de control del crecimiento y la supervivencia celular, lo que favorece el crecimiento competitivo, la capacidad metastásica, la rapamicina en estos casos actúa inhibiendo esta proliferación descontrolada de células malignas.

Además de sus efectos sobre la traducción, mTOR también modula la síntesis de proteínas a través de la regulación de la ARN polimerasa I y III, que se encargan de la transcripción de ARN ribosomal y de transferencia.

El mTOR actúa como un modulador central de la transducción de señales de proliferación, es un objetivo ideal terapéutico contra el cáncer y

así prolongar la vida. A través de la clarificación extensa de muchas vías de transducción de señales, ha quedado claro que la quinasa mTOR participa en los eventos críticos que integran las señales externas con las señales internas, coordinando el crecimiento y proliferación celular. El mTOR recibe las señales que indican si la transcripción y la maquinaria de traducción debe ser realizada, a continuación, de manera eficiente transmite estas señales a las vías apropiadas. Varios componentes de las vías de la señal a través de la mTOR son alteradas en numerosos tipos de cáncer. El desarrollo de inhibidores de mTOR es una estrategia terapéutica racional para las neoplasias malignas que se caracterizan por la desregulación de las vías que la señal a través de mTOR.

El estudio en el que se basaron para que se formule la hipótesis de crear un fármaco que evite el envejecimiento está basado en el tratamiento ante una patología genética.

El síndrome Progeria Hutchinson-Gilford es un trastorno autosómico dominante, una condición genética no muy común (1 de cada 4 millones de recién nacidos en todo el mundo desde el descubrimiento de esta enfermedad en 1886) que se caracteriza por la aparición dramática y rápida de inicio del envejecimiento en la infancia. Los niños afectados generalmente presentan un aspecto normal al nacer y en la infancia, pero crecen más lentamente que otros niños y no existe una ganancia de peso al ritmo esperado que se definiría como un retraso en el crecimiento. Ellos desarrollan una apariencia facial característica incluyendo los ojos prominentes, nariz delgada con una punta de pico, labios delgados, mentón pequeño y orejas protuberantes. El síndrome Progeria Hutchinson-Gilford también provoca la alopecia, piel envejecida, anomalías en las articulaciones, y una pérdida de grasa subcutánea).

Las personas con el síndrome Progeria Hutchinson-Gilford tienden a padecer un endurecimiento severo de las arterias (arteriosclerosis) desde la infancia. Esta condición aumenta enormemente las posibilidades que tienen un ataque al corazón o un derrame cerebral a una edad temprana. Estas complicaciones graves pueden complicarse con el tiempo y son potencialmente mortales para las personas afectadas.

Las mutaciones en el gen LMNA causan el síndrome de Progeria Hutchinson-Gilford. El gen LMNA proporciona instrucciones para la fabricación de una proteína llamada Lamina A. Esta proteína juega un papel importante en la determinación de la forma del núcleo de las células. Se

trata de un andamiaje esencial (de apoyo) para los componentes de la envoltura nuclear. Las mutaciones que causan el síndrome Hutchinson-Gilford Progeria es el resultado de la producción de una versión anormal de la proteína lamina A. La proteína alterada hace que la membrana nuclear sea inestable y progresivamente vaya dañándose el núcleo, haciendo que las células tengan más probabilidades de morir prematuramente.

Estas condiciones no hacen se perturbe el desarrollo intelectual o el desarrollo de las habilidades motoras tales como sentarse, pararse y caminar.

Por otros estudios de investigadores igualmente observaron que es la acumulación de esta *progerina*, o forma inmadura de *lamina A*, anclada a la membrana nuclear la causante de toxicidad y responsable de la desorganización de la lámina nuclear en las células de pacientes con el síndrome Hutchinson-Gilford Progeria

Más allá de los estudios con cultivos celulares, los investigadores consiguieron reproducir la enfermedad usando modelos animales modificados genéticamente en los que se sustituyó la secuencia codificante de la lamina A normal por una idéntica a la que portan los enfermos de HGPS con las mutaciones que impiden el correcto procesamiento de la *lámina A*. Al igual que ocurre con los enfermos de HGPS, los ratones así modificados nacen sanos, pero inmediatamente comienzan a manifestar los mismos síntomas que se observan en humanos, como: crecimiento retrasado, osteoporosis, arterioesclerosis y problemas vasculares que son la causa fundamental de mortalidad de los pacientes antes de los 13 años.

Se ha demostrado que podría ser potencialmente beneficioso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como en este caso, una vía a través de la activación de macroautofagia, un proceso mediante el cual la célula se deshace de las proteínas innecesarias o dañadas a través de la ruta de degradación lisosomal. Se puso a prueba los efectos de la rapamicina en las células HGPS y los resultados fueron que la rapamicina rescata globulación nuclear y pospone el envejecimiento celular en fibroblastos de personas con HGPS.

DISCUSION

Es especialmente interesante el hecho de que el medicamento es eficaz incluso cuando se administró a ratones de más edad y se demostró que este fármaco es capaz de prolongar la vida en un 4 %, esto sería mucho mejor para tratar el en-

vejecimiento en las personas mayores, en lugar de utilizar las drogas a largo plazo a través de la vida.

Sin embargo, de ninguna manera nadie debería considerar la posibilidad de utilizar este medicamento para tratar de extender su propia vida, pues la rapamicina suprime la inmunidad. Mientras que en el laboratorio, los ratones estaban protegidos de contraer infecciones, esto es sencillamente imposible en la población humana. Lo que el estudio nos muestra es una importante vía molecular a través de la cual nuevas drogas podrían ser diseñadas a trabajar de una manera más específica. De que ésta sea una buena forma para tratar de aumentar la vida útil es ya otra cuestión; quizás el prolongar la salud antes que tratar extender la vida útil, sea un objetivo mejor.

A pesar de estos buenos resultados, los expertos advierten que no se debe probar por voluntad propia en casa. Ya que todavía no se sabe si la rapamicina ralentiza el envejecimiento en las personas ni en qué dosis podría ser eficaz o dañina en humanos. Además no es recomendable jugar con ningún fármaco que como efecto secundario, suprime el sistema inmunológico.

CONCLUSIONES

Ya habiendo descrito el papel bioquímico de la rapamicina obtuvimos que:

A través de estos estudios, experimentos realizados, se ha determinado, que este medicamento podría prolongar la vida de las personas, en cantidades que aún se desconocen.

Se pudo demostrar que este fármaco presenta desventajas como la inmunosupresión, algo muy importante ya que nosotros en la vida cotidiana estamos expuestos a una amplia gamma de factores que nos podrían llevar a una activación del sistema de defensa para protegernos y supervivir, por lo que este fármaco no debería ser utilizado sólo con el fin de prolongar la vida, sino que a partir de este fármaco crear otros que actúen por la misma vía molecular sin embargo que sean carentes de este efecto como la inmunosupresión.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cárdenas E, Jordano L, Ruba D, Honorato J. NUEVOS MEDICAMENTOS Sirolimus40 REV MED UNIV NAVARRA/VOL. 46, Nº2, 2002, 40-43 Facultad de Medicina-Universidad de Navarra
- 2) Morris RE. Rapamycins: Antifungal, antitumor, antiproliferative and inmunosuppressivemacrolides. *TransplantRev*1992; 6:39-87.

- 3) **Abraham RT, Wiederrecht GJ.** Immunopharmacology of rapamycin. *AnnuRevImmunol*1996;14: 483-510.
- 4) **Kahan BD.** Sirolimus: A new agent for clinical renal transplantation. *TransplantProc*1997; 29:48-50.
- 5) **Valentín Fuster:** La rapamicina: del laboratorio al tratamiento de las arterias en los pacientes. PROBLEMAS ELEVANTES EN CARDIOLOGIA, 2002.MountSinai Medical Center. Nueva York. EE.UU.
- 6) **Herradón B.** La rapamicina y los productos naturales. Artículo publicado en junio de 2010.Instituto de Química Orgánica General, CSIC.28006 Madrid.
- 7) **F. Ruiz Cabello, P. Jiménez, R. González y G. Fontán.** capitulo 26 Inmunofarmacología
- 8) **D. E. Harrison et al.** Nature 2009, 460, 392.
- 9) **Hutchinson IV, Bagnall P, Bryce B, Pufong P, Geraghty P, Brogan I.** Differences in the mode of action of cyclosporine and FK506. *TransplantProc* 1998;30:959-60.
- 10) **Kahan BD.** Cyclosporine: A revolution in transplantation. *Transplant Proc* 1999;31(Suppl): 14S-15S.
- 11) **Spencer CM, Goa KL, Gillis JC. Tacrolimus:** An update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. *Drugs* 1997;54:925-75
- 12) **Rossi SJ, Schroeder TJ, Hariharan S, et al** Prevention and management of the adverse effects associated with immunosuppressive therapy. *Drug Saf*1993 ;9:104-31.
- 13) **Morris RE.**Rapamycins: Antifungal, antitumor, antiproliferative and immunosuppressivemacrolides. *TransplantRev*1992;6:39-87.
- 14) **Abraham RT, Wiederrecht GJ.** Immunopharmacology of rapamycin. *AnnuRevImmunol*1996; 14:483-510.
- 15) **Kahan BD.**Sirolimus: A new agent for clinical renal transplantation. *TransplantProc*1997; 29:48-50.
- 16) **Liu J, Albers MW, Wandless TJ,et al.** Inhibition of T cell signaling by immunophylin-ligand complexes correlates with loss of calcineurinphosphatase activity. *Biochemistry*1992;31:3896- 901.
- 17) **Sabers CJ, Martin MM, Brunn GJ,et al.** Isolation of protein target of FKBP12-rapamycin complexes in mammalian cells. *J BiolChem*1994;270:815-22.
- 18) **Terada N, Lucas JJ, Szepesi A,et al.** Rapamycin blocks cell cycle progression of activated T cells prior to events characteristic of the middle to late G1 phase of the cell cycle. *J CellPhysiol*1993;154
- 19) **Kan Cao, et al.**Rapamycin Reverses Cellular Phenotypes and Enhances Mutant Protein Clearance in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome Cells.[en línea] *Sci Transl Med* 3 [29 de june 2011]. 89ra58 (2011). DOI: 10.1126/scitranslmed.3002346.
Disponible en: <http://stm.sciencemag.org/content/3/89/89ra58.abstract>
- 20) **Rubén P. Machín, Yurena Rodríguez Díaz y María C. Vega Hernández.**La Ruta mTOR Como Diana Terapéutica. *Biocáncer* 3, 2006. Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/194/la-ruta-mtor-como-diana-terapeutica>
- 21) **Wyeth, S.A. DE C.V.** Rapamune. Col. Industrial Vallejo, 02300, México, D. F. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/36132.htm
- 22) **Joanna Russell. Rapamycin.** Disponible en: <http://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/russell/index.html>
- 23) **Cellsignal ditcom.** PI3K/ Akt upstream signalling from cell signaling technology, Inc. [video]. Subido por Onko-view : 22/02/2010. Disponible en: <http://www.youtube.com/watch?v=ewgLD9N3s-4>
- 24) **Sabiosciences a quiagen company.** mTOR signaling PCR array. Disponible en: http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=mTOR_Pathway

Recibido: Mayo de 2012

Aceptado: Julio de 2012

Correspondencia: Zelma Guisela Iriarte Oporto

E-mail: zelma_17@hotmail.com