



Papel de los metabolitos activos derivados del oxígeno en la insuficiencia renal asociada al envejecimiento

D. Rodríguez Puyol

Sección de Nefrología. Hospital Príncipe de Asturias. Madrid.

En el proceso del envejecimiento general, y en particular a nivel renal, existe un desequilibrio oxidación-antioxidación, que puede jugar un papel fundamental en el desarrollo de las alteraciones estructurales y funcionales características del mismo. Los presentes experimentos se diseñaron para analizar el papel de los metabolitos activos derivados del oxígeno (MADO) en la acumulación de matriz extracelular característica del envejecimiento renal. Para ello, se incubaron células mesangiales humanas en cultivo con un sistema generador de MADO, la glucosa oxidasa (GO), generador de peróxido de hidrógeno, y se analizó la síntesis de proteínas de matriz, así como la de uno de sus principales reguladores, el factor de crecimiento transformador β (TGF- β). La GO aumentó la expresión del ARNm de algunos componentes normales de la matriz mesangial, como el colágeno IV y la fibronectina, así como de ciertos componentes anormales, como los colágenos I y III. Igualmente, indujo un incremento significativo, tiempo dependiente, detectable a las 4 horas de incubación, de la expresión de ARNm del TGF- β . Esta estimulación de la expresión del ARNm del TGF- β parecía depender de un aumento de la

transcripción, ya que la vida media no se modificaba en presencia de GO. Para confirmar esta hipótesis, se transfectaron células mesangiales humanas con una construcción que contenía el promotor del TGF- β y un gen reportador, siendo posible demostrar que la GO activaba el promotor del TGF- β . El incremento del ARNm de esta citoquina se tradujo en una mayor síntesis celular de la misma, ya que fue posible demostrar un incremento en las concentraciones de TGF- β , tanto bioactivo como inmunoreactivo, en el sobrenadante de las células mesangiales incubadas con GO. Con el fin de analizar si los cambios en las proteínas de matriz eran la consecuencia de la estimulación de la síntesis del TGF- β , se estudió la expresión del ARNm de los diferentes colágenos, en células tratadas con GO y preincubadas con un anticuerpo bloqueante anti-TGF- β , desapareciendo en estas condiciones el efecto inductor previamente descrito. En consecuencia, estos resultados demuestran que los MADO, y en particular el peróxido de hidrógeno, estimulan la síntesis de proteínas de matriz extracelular, a través de la estimulación de la transcripción génica de una citoquina reguladora como es el TGF- β .