REVISIÓN

El ácido siálico *N*-glicolilneuramínico: Su relación con la biodiversidad y con procesos inmunitarios e infecciosos

José Antonio Cabezas Fernández del Campo

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.
Sesión científica del 14 de abril de 2011 dedicada por el autor al Prof. Roland Schauer.
Recibido el 14 de abril de 2011.
e-mail: edicion@ranf.com

RESUMEN

Establecida hace sólo una cincuentena de años la estructura química e importantes propiedades biológicas de varios ácidos siálicos (el *N*-acetilneuramínico, el *N*-glicolilneuramínico y dos *N,O*-diacetilneuramínicos, inicialmente), se conoce en la actualidad la estructura de otros 53, como mínimo. El ácido *N*-glicolilneuramínico presenta peculiaridades funcionales que le han conferido recientemente un inesperado interés, por participar en ciertas actividades biológicas como las indicadas en el título de este artículo.

Palabras clave: Ácidos siálicos; Ácido *N*-glicolilneuramínico; Biodiversidad; Evolución humana; Inmunidad; Enfermedad del suero.

ABSTRACT

The N-glycolylneuraminic acid, a sialic acid: Its relation with the biodiversity and immune and infection processes

From about 50 years ago, the chemical structure and the important biological properties of several sialic acids (the *N*-acetylneuraminic acid, the *N*-glycolylneuraminic and two *N,O*-diacetylneuraminic acids, initially) are known. At present, other 53 sialic acids, at least, have been described. The *N*-glycolylneuraminic acid exhibits some functional peculiarities, which have contributed to a recent and unexpected interest to it, taken into consideration its implication in certain biological processes such as those indicated in the title of this paper.

Keywords: Sialic acids; *N*-glycolylneuraminic acid; Biodiversity; Human evolution; Immunity; Serum sickness.

1. INTRODUCCIÓN

Ampliamente distribuidos en la Naturaleza, excepto en el reino vegetal, estos compuestos glucídicos presentan unas características excepcionales tanto por su composición, como por su localización en los seres vivos, como por sus propiedades biológicas. Los ácidos siálicos son glúcidos derivados acetilados o glicolilados del ácido neuramínico, en general (Figura 1). También pueden contener otros restos, como: hidroxilo, metilo, fosfato, sulfato, lactilo, taurilo, etc.

Aún hallándose en el suero humano en una proporción relativamente elevada (60 ± 10 mg/100 ml, equivalente a unos 2/3 de la cifra de glucosa), su descubrimiento ha sido tardío; probablemente por lo inusual de su estructura química. En efecto, iniciados los estudios que facilitarían su descubrimiento hacia 1936, sólo después de una veintena de años (y superando sus errores respectivos los dos equipos descubridores) se pudo establecer en 1954 por E. Klenk y H. Faillard en Colonia (Alemania) la estructura química definitiva del primero (y a menudo más abundante) de ellos: el *N*-acetilneuramínico (Neu5Ac). Habiéndose realizado las investigaciones casi simultánea e independientemente, en materiales distintos, en Suecia y en Alemania, por G. Blix y E. Klenk, respectivamente, y poco después por A. Gottschalk en Australia, por T. Yamakawa en Japón y por F. Zilliken en EE. UU., fue en 1957 cuando los directivos de esos tres primeros equipos se pusieron de acuerdo para establecer una nomenclatura común, que resolvió el conflicto de las numerosas denominaciones previamente empleadas por ellos y por los otros grupos. Así se eliminaron nombres como "ácido ginamínico" o "serolactamínico", etc.

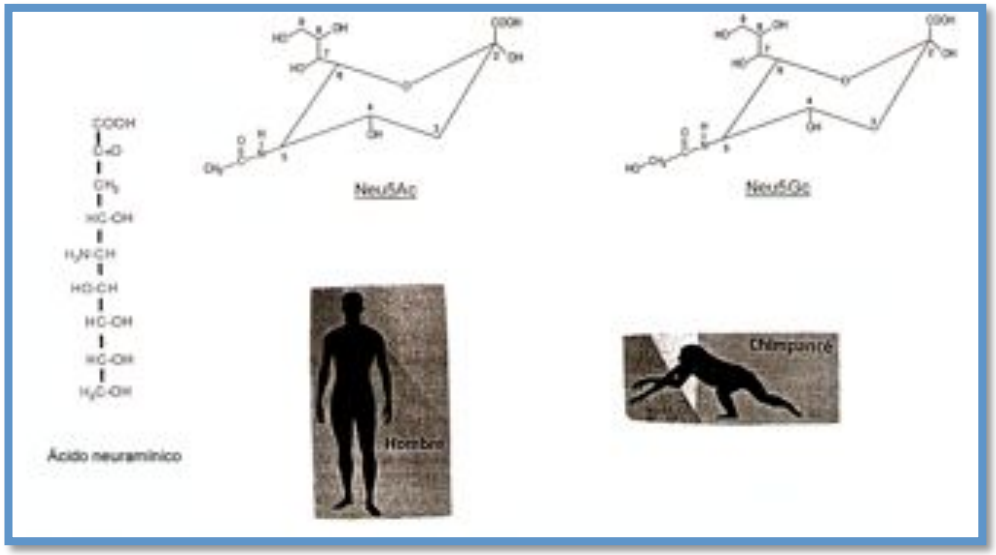

Figura 1.- Estructura (acíclica) del ácido neuramínico y cíclica de dos ácidos acilneuramínicos: el *N*-acetil- y el *N*-glicolilneuramínico.

Además, desde aquellos iniciales estudios en que se pensó, erróneamente, que había solamente dos o tres ácidos siálicos o pocos más, y que eran peculiares

de ciertas especies de mamíferos (por lo que se les denominó "ovino", "porcino", etc.), se sabe actualmente que el número de derivados del ácido neuramínico que contienen a lo menos un resto de acetilo es 26 y el de los que llevan como mínimo uno de glicolilo es 29, alcanzándose así actualmente, la cifra de 56 neuramínderivados; también se ha demostrado que no hay tal "especificidad de especie".

Sin embargo, el ácido *N*-glicolilneuramínico (Neu5Gc) no se biosintetiza por los humanos, y si se encuentra en ellos es en ínfima proporción (respecto al casi único *N*-acetilneuramínico), muy probablemente adquirido aquél por la ingestión de alimentos que lo contienen, como ciertas carnes y la leche de otras especies. El estudio de la influencia de dicho ácido en procesos inmunológicos que se presentan en la especie humana, o en relación con el cáncer y con los mecanismos evolutivos que afectan a esta especie, se halla actualmente en apasionante revisión, dada la importancia de esas y otras cuestiones derivadas.

Los ácidos siálicos presentan muy diversas y hasta aparente o realmente opuestas funciones biológicas, entre las que se encuentran: *a)* las debidas a su carga negativa (que influye especialmente dada la posición habitualmente periférica del ácido en moléculas de las que forma parte, como las glicoproteínas o los gangliósidos); *b)* la protección que ejercen frente a ataques enzimáticos; *c)* su vinculación con la especificidad de ciertos antígenos; *d)* actuar como sitios de reconocimiento celular; *e)* ejercer, en otros casos, un efecto anti-reconocimiento (de enmascaramiento). Según A. Varki y R. Schauer, (2009), «la elevada expresión de los ácidos siálicos de la superficie externa de la membrana (10 millones de moléculas en la del eritrocito humano, por ejemplo) sugiere que tienen papeles en la estabilización de moléculas y membranas, así como en la modulación de las interacciones con el entorno».

Se han hallado unos u otros ácidos siálicos, más o menos abundantemente, en: vertebrados, algunos invertebrados (como la estrella de mar), algunos tipos de bacterias y virus, pero no en vegetales. «Cada especie muestra un "sialoma" distinto, término que define el conjunto ordenado de los tipos de ácido siálico y uniones expresados por un orgánulo particular, célula, tejido, órgano, u organismo. Como es lógico, a diferencia del genoma, que es el mismo en cada tipo de célula de un organismo y experimenta muy pocos cambios durante la vida del organismo, el sialoma difiere según el tipo de célula y varía notablemente con el tiempo, el espacio, y las señales del entorno» (Varki & Schauer, 2009).

2. RESULTADOS

2.1. Identificación y concentración de ácido N-glicolilneuramínico respecto a otros ácidos siálicos en diversos materiales biológicos

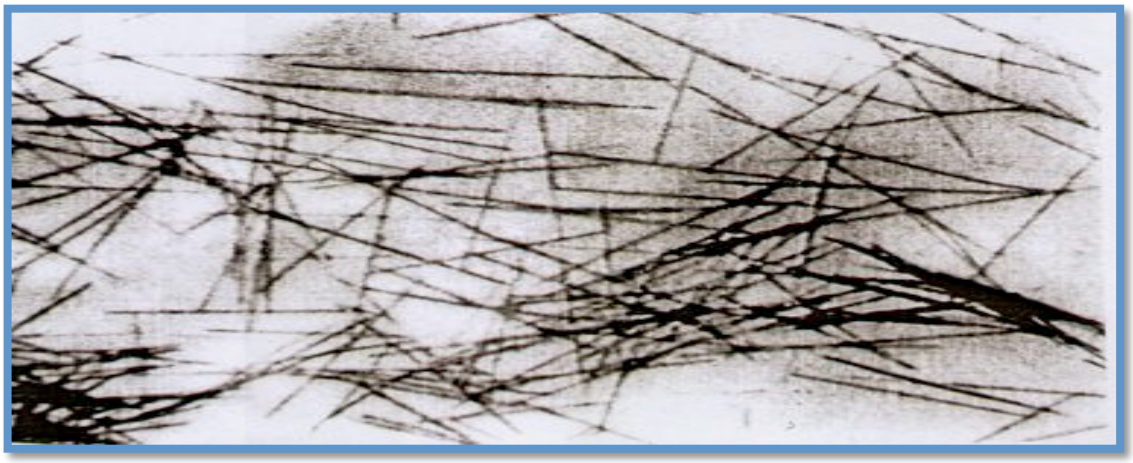

Figura 2.- Cristales de ácidos siálicos obtenidos de suero de cabra. (Cabezas, J. A. y col., ref. 15).

Tabla 1.- Identificación y concentración de ácido N-glicolilneuramínico respecto a otros ácidos siálicos en diversos materiales biológicos en seres humanos.

Material	Neu5Gc %	Neu5Ac %	*N,O,* Diacet. %	Observaciones	Ref.
MAMÍFEROS					
SERES HUMANOS					
Lágrimas **(de adultos y niños)**	0	100		En glicoproteínas, no libre. 1ª mención de su existencia en lágrimas.	(1)
Orina **(de adultos)**	0	~99	~1	El ácido siálico minoritario es el *N*-acetil-4-*O*-acetilnueramínico.	(2)
Calostro	0	100		En glicoproteínas.	(3)
Leche	0	++	+++	En gangliósidos.	(4)
Bilis **(vesicular y hepática)**	0	70	30	En glicoproteínas.	(5)

Tabla 2.- Identificación y concentración de ácido N-glicolilneuramínico respecto a otros ácidos siálicos en diversos materiales biológicos en vacas, terneras y ratas.

Material	Neu5Gc %	Neu5Ac %	N,O, Diacet. %	Observaciones	Ref.
MAMÍFEROS					
VACAS					
Calostro	86	13	1	En el producto cristalizado procedente de glicoproteínas.	(6)
	6			En gangliósidos.	(7)
Leche	32			En gangliósidos.	(7)
Leches maternizadas	5-12	++++		De las 8 muestras analizadas (de E, D y F), sólo en 2 se halló Neu5Gc.	(8)
				En otras muestras de España, la conc. de ác. siál. es ~ a la de la mujer.	(9)
TERNERAS					
Suero **(3-6 meses)**	23*	77**		1ª valoración, en producto recristalizado*, por 3 procedimientos; **por diferencia. [Martinsson *et al.* (BBA 1958, 30: 24) indican para suero *de vaca* los respectivos % de 64 y 36].	(10)
Plaquetas	++++	+			(11)
RATAS					
Suero	++	+++	¿?	1ª publicación sobre absorción del Neu5Gc por intestino de rata, observándose que es mayor para el Neu5Gc que para el Neu5Ac.	(13)
Hígado	+	+++			(14)
Bilis **(vesicular)**	37	~60	+		(12)

Tabla 3.- Identificación y concentración de ácido N-glicolilneuramínico respecto a otros ácidos siálicos en diversos materiales biológicos en cabras.

Material	Neu5Gc %	Neu5Ac %	*N,O,* Diacet.%	Observaciones	Ref.
MAMÍFEROS					
CABRAS					
Suero **(de adultas)**	18*	++	+	*Valor para ácidos siálicos recristalizados procedentes de glicoproteínas.	(15) (Fig. 2)
Suero **(de jóvenes)**	12**	+++	+	**Valor para ácidos siálicos cristalizados procedentes de glicoproteínas.	(15)
Calostro	11*	+++	+	*Valor para ácidos siálicos recristalizados procedentes de glicoproteínas.	(15)
	30			En gangliósidos.	(16)
Leche	60	++		En gangliósidos.	(16)
	37*	46	17	*En productos recristalizados.	(15)
Hígado **(de adultas)**	18	45	14	Aprox., el 23% restante corresponde a otros neuraminderivados.	(15)
Hígado **(de jóvenes)**	10	41	21	Aprox., el 28% restante corresponde a otros neuraminderivados	(15)
Eritrocitos, **estroma (de jóvenes)**	69	31			(15)
Cerebro **(de jóvenes)**	0	53	27	~20% otros neuraminderivados. (Fracción de glicoproteínas).	(15)
Cerebro **(de jóvenes)**	0	++	+	~20% otros neuraminderivados. (Fracción de gangliósidos).	(15)
Cerebro **(de adultas)**	<3	++	+	~20% otros neuraminderivados (Fracción de gangliósidos).	(17)

Tabla 4.- Identificación y concentración de ácido N-glicolilneuramínico respecto a otros ácidos siálicos en diversos materiales biológicos en ovejas, corderos, cerdos, asnos, caballos y mulos.

Material	Neu5Gc %	Neu5Ac %	N,O, Diacet.%	Observaciones	Ref.
MAMÍFEROS					
OVEJAS					
Calostro	63	++		En gangliósidos.	(18)
Leche	80	+		En gangliósidos.	(18)
Eritrocitos, **estromas**	80	20		En glicoproteínas.	(19)
CORDEROS					
Bilis **vesicular**	15	64	7	~14% otros neuramin derivados.	(5)
Plaquetas	++	++			(11)
CERDOS					
Bilis **vesicular**	13	48	39		(5)
Eritrocitos, **estromas**	65	7	28	En glicoproteínas.	(19)
Leucocitos	58	34	8		(20)
Linfocitos **de bazo**	+++	+		Trazas de otros neuraminderivados.	(21)
Linfocitos **de sangre, timo y amig.**	100			En gangliósidos (GM3 y GD3).	(22)
Plaquetas	++++	+			(11)
ASNOS, CABALLOS Y MULOS					
Eritrocitos, **estromas**	98-100			En glicoproteínas.	(19)
Plaquetas	++++	+			(11)
Cerebro, cerebelo y bulbo	<3	~97		En gangliósidos (GM1, GD1a, GD1b y GT1).	(17)
Cerebro, cerebelo y bulbo	<3	~97		En gangliósidos (GM1, GD1a, GD1b y GT1).	(23)

Tabla 5.- Identificación y concentración de ácido N-glicolilneuramínico respecto a otros ácidos siálicos en diversos materiales biológicos en aves peces e insectos.

Material	Neu5Gc %	Neu5Ac %	*N,O,* Diacet.%	Observaciones	Ref.
AVES					
GALLINAS					
Suero	9,5*	90,5**		*Valoración en el producto recristalizado; **por diferencia. (*En pollos no se ha encontrado por otros autores Neu5Gc*).	(10)
PECES					
Teleósteos					
Scomber scombrus (caballa)					
Huevas	0	+++	+		(24)
Cyclopterus lumpus					
Huevas	0	+++	+		(24)
Ciclóstomo					
Petromyzon marinus (lamprea)					
Huevas	0	+++	+		(24)
Hígado	0	+++	+		(24)
INSECTOS					
Drosophila melanogaster Mg.			*(Hidrolizados procedentes de 15 fenotipos de adultos dieron débilmente positiva la reacción del ácido tiobarbitúrico, pero no la de resorcinol, que es más específica aunque menos sensible que la primera. Los eluatos dieron negativas ambas reacciones)*		(25)

2.2. Peculiaridades que presenta el % del ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc) en los materiales biológicos indicados en la tabla

Puede deducirse lo siguiente al hacer una *comparación entre el % del ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc), el correspondiente al ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac) y el relativo a alguno de los dos ácidos N,O,diacetilneuramínicos (N,O,diacet.), en materiales procedentes de mamíferos* tales como suero, leche, hígado, cerebro, eritrocitos, etc.:

1°.- En todas las muestras investigadas se halló siempre alguno de estos tres tipos de ácidos (que suelen ser los más frecuentes), y generalmente más de uno de ellos; lo cual sugiere una notable *biodiversidad* de los mismos. Este hecho puede interpretarse como una confirmación del fenómeno general de la biodiversidad en relación con la enorme pluralidad de ácidos siálicos existentes en la Naturaleza, cuya función sólo desde hace pocos años comienza a conocerse.

2°.- La proporción de Neu5Gc varía con *la especie*, siendo comúnmente su % el más elevado, excepto en humanos, que prácticamente carecen de dicho ácido (véase más adelante).

3°.- También de modo excepcional, únicamente un 0-3% ha sido el valor encontrado para el Neu5Gc en *cerebro* de cabras, asnos, caballos y mulos, apuntando este resultado a la existencia de una dependencia de tal ácido en relación con el tejido/órgano (que es precisamente en este caso el tejido nervioso).

4°.- Se aprecia una correlación directa entre el % de dicho ácido y la *edad*, detectándose un incremento de aquél en adultos respecto a jóvenes de la misma especie, a lo menos en el suero e hígado de ganado caprino y en el suero de vacuno.

5°.- La *absorción* por el intestino de rata del Neu5Gc es mayor (aproximadamente 1/3 más elevada) que la respectiva del Neu5Ac.

Por otro lado, aun cuando existen autores reticentes a admitir la presencia de Neu5Gc en *aves*, en el producto recristalizado procedente de suero de gallinas se ha identificado el Neu5Gc y cuantificado en 9,5% aproximadamente, respecto a otros neuramínderivados (siendo altamente mayoritario el Neu5Ac) (Faillard & Cabezas, 1963). Finalmente, en las huevas de las tres especies de *peces* indicadas en la tabla no se halló Neu5Gc.

Los datos sobre el % de ácidos siálicos en diversos materiales biológicos, extractados de publicaciones de otros autores se resumen hasta 1973, en la publicación titulada: *The Type of Naturally Occuring Sialic Acids.* Cabezas, J. A., *Rev. esp. Fisiol*., 29: 307-322 (1973).

3. DISCUSIÓN

3.1. Plausible explicación de algunos de estos resultados relativos al ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc) respecto a diversos procesos biológicos

En el citoplasma celular es donde tiene lugar la biosíntesis del Neu5Gc mediante reacción catalizada por la [citidín-monofosfato] CMP-Neu5Gc-hidroxilasa (EC 1. 14. 13. 45), con la participación de oxígeno y del citocromo b5. Tal actividad hará que se produzca Neu5Gc, ácido siálico que sólo difiere del Neu5Ac en poseer en su molécula un átomo más de oxígeno que éste (véase Figura 1). Pero esa aparentemente pequeña diferencia molecular reviste gran importancia, según se indica a continuación.

Curiosamente, *en los primates existe esta enzima*, al igual que en todos los mamíferos analizados, *pero no en los seres humanos*. «Los ácidos siálicos llegan a ser prominentes tardíamente en *la evolución* de vertebrados y algunos invertebrados "superiores" (como los equinodermos) que emergieron en la expansión del Cámbrico (hace ~ 530 millones de años. Incluso puede ser que sean más antiguos que el Precámbrico, pero o fueron eliminados o sólo escasamente utilizados en muchos linajes. Interesantemente, el sialoma de los equinodermos se presenta como muy complejo, siendo más sencillo el de los humanos» (Varki & Schauer, 2009).

Según estos y otros autores, la deleción en el gen CMAH (responsable de la codificación de la hidroxilasa antes mencionada), que tuvo lugar después de la existencia del ancestro común entre los humanos y los monos más evolucionados de África, explicaría la ausencia (o mínima presencia) del Neu5Gc en nuestra especie, a diferencia de su presencia en los primates. Aún más, la pérdida del Neu5Ac en los humanos ha podido ser anterior a la aparición del género *Homo*, según Varki y col. (2002). Estos investigadores han identificado, en el año 2002, en huesos fósiles de dos neandertales (de 0,5-0,6 millones de años) la presencia de Neu5Ac pero no la de Neu5Gc. Y recientemente, en el año 2007, los mencionados Varki y col. han publicado que «la pérdida del Neu5Gc en los ancestros homínidos hace ~ 2 a 3 millones de años tuvo probablemente consecuencias inmediatas y a largo plazo para la especie humana».

En relación con esto puede analizarse la constatación antes comentada sobre la escasez o ausencia de NeuGc en el cerebro y sistema nervioso central no sólo de los humanos sino de todos los mamíferos estudiados, lo que ha sido interpretado por Varki como un hecho que ha podido de algún modo facilitar la evolución del cerebro en relación con cuestiones como las que seguidamente se comentan; aunque no resulta fácil encontrar las razones que motivaron esta peculiaridad.

3.2. Implicación del Neu5Gc en procesos inmunitarios, infecciosos, cancerosos y dietéticos

La faceta *inmunológica* del Neu5Gc presenta gran interés, al haberse podido comprender mediante su conocimiento aspectos que permanecían oscuros, como el mecanismo biológico causante de la denominada "enfermedad del suero", entre otras cuestiones. En efecto, se sabía que, antes de la reciente era de los antibióticos, el remedio para combatir el tétanos y otras enfermedades en las personas susceptibles de ser afectadas era la inyección de antisueros obtenidos mediante antígenos bacterianos en caballos u otros mamíferos. Una segunda inyección solía ocasionar en las personas una dolorosísima respuesta anafiláctica -la temida "*enfermedad del suero*"-, a causa de la producción de anticuerpos heterófilos, según estudiaron independientemente los investigadores checos M. Hanganutziu (año 1924) y H. Deicher (en 1928); por lo que se denominó a aquéllos: "anticuerpos HD". Pero habría que esperar hasta 1977 para que los japoneses H. Higashi y M. Naiki, entre otros investigadores, descubrieran que uno de estos antígenos heterófilos era un glicoesfingolípido que contenía Neu5Gc. Ello probaba que los humanos, normalmente carentes del anticuerpo HD, lo llegaban a producir como consecuencia del aporte del antígeno integrado por Neu5Gc.

Asimismo, si debido a *infecciones* por microorganismos u otras causas -como la introducción de dicho ácido procedente de alimentos ricos en él (véase más adelante)- éste se absorbe, puede estimularse la producción de anticuerpos HD. Un caso particular es el de la *malaria*: Aunque ya en 1994 F. J. Ayala, en EE.UU., había estudiado la genética del plasmodio vinculado con la misma, han sido Varki y col., en 2005, quienes han analizado la pérdida genética del Neu5Gc por los humanos en relación con la evolución de las diferencias entre éstos y los chimpancés respecto a la susceptibilidad de ambos grupos a la malaria. Y afirman: «Los chimpancés son los primos más próximos a los humanos desde el punto de vista evolutivo, compartiendo más del 99% de identidad en las secuencias de la mayor parte de las proteínas. El *Plasmodium falciparum* es el mayor causante de la mortalidad por malaria en el mundo. El *Plasmodium reichenowi*, parásito morfológicamente idéntico y genéticamente similar a él, infecta a los chimpancés pero no a los humanos. Éstas y otras notables diferencias entre tal pareja de parásitos tan estrechamente relacionados están causadas por perfiles de reconocimiento eritrocitario específico de especie, al parecer relacionados con la pérdida específica por los humanos del ácido siálico *N*-glicolilneuramínico, común a los primates. Estos resultados tienen también implicación en la prehistoria de los homínidos y en los orígenes genéticos y reciente emergencia del *P. falciparum* como gran patógeno humano». Pero el reservorio sería el gorila, no el chimpancé (según Hahn, 2010).

Análogamente, un gangliósido GM3, que contiene Neu5Gc, actúa como receptor de la bacteria *Escherichia coli* K99, responsable de diarreas en cochinillos.

También la hemaglutinina de virus de la gripe tiene más facilidad para su fijación si halla cadenas glicánicas que contengan Neu5Gc en vez de Neu5Ac. Además, las cadenas conteniendo Neu5Gc son hidrolizadas por la sialidasa más lentamente que las homólogas que lleven Neu5Ac.

Según Varki, la carencia de Neu5Gc en los humanos habría contribuido a que nuestros ancestros evitaran la acción de agentes infecciosos procedentes de animales a medida que aquéllos se expansionaban por nuevos hábitats, y también con motivo de la domesticación de otros vertebrados al producirse el sedentarismo de las poblaciones.

Resulta más controvertida la posible conexión del Neu5Gc con el *cáncer*; aunque sí parece comprobada la presencia de dicho compuesto en células cancerosas humanas. También se admite que gangliósidos dotados de características de antígenos HD pueden ser *antígenos oncofetales* en humanos. Asimismo, Higashi y col. han caracterizado gangliósidos (en cuya composición se halla el Neu5Gc) como antígenos HD asociados a tumor en el cáncer de colon humano.

Por otro lado, se ha observado que dicho antígeno heterófilo puede ser no sólo un gangliósido sino también una glicoproteína, ya que el factor determinante en ambos es el Neu5Gc. También, se ha averiguado que son las cadenas glicánicas de las glicoformas en el caso de la α1-glicoproteína ácida las que son importantes en la modulación del sistema inmune, no el resto de la molécula glicoprotéica.

La selectiva especificidad en la composición de las moléculas que se integren en individuos de una especie dificulta, por ejemplo, la utilización de productos derivados de órganos porcinos para su empleo en el caso de los *xenotransplantes*, al poder contener residuos potencialmente inmunogénicos. En este sentido, se deduce que sólo la composición "normal" del sialoma puede garantizar el funcionamiento adecuado del sistema inmune, pudiéndose sufrir por los humanos alteraciones, más o menos graves, motivadas por causas exógenas o endógenas.

Finalmente, en relación con la *dieta*, experimentos realizados por Schauer y col., en 1982, con Neu5Gc marcado isotópicamente, que administraron por vías oral o intravenosa a ratones y ratas, mostraron que este ácido es absorbido por el intestino. (Trabajos de Cabezas y col. habían señalado, en 1968, véase tabla, que esa absorción por el intestino de rata era aproximadamente 1/3 mayor para el Neu5Gc respecto al Neu5Ac). Una vez incorporado por diversos órganos, el Neu5Gc es catabolizado en pequeña proporción y después mayoritariamente eliminado, sobre todo por la orina.

Varki y algunas personas de su entorno efectuaron, en el año 2003, un atrevido ensayo consistente en ingerir voluntariamente un preparado (elaborado por él) constituido principalmente por Neu5Gc, extraído de glándulas submandibulares de cerdo (material muy rico en dicho ácido). Sus análisis indicaron un aumento de la concentración de Neu5Gc en las células, que lo incorporan en sus superficies, pero también su eliminación por orina y saliva. Cabe pensar que esta eliminación -como ya se había detectado en ratas por Schauer- evita los eventuales riesgos de la ingesta de un agente que es extraño para la especie humana. Por la misma razón, podría quizá interpretarse que, si los humanos no sufrimos trastornos derivados de la prolongada ingestión de Neu5Gc contenido en ciertos alimentos, como ya se ha apuntado, sería porque disponemos de un eficaz mecanismo de "desintoxicación", que favorece la adecuada eliminación de dicho ácido.

Aunque probablemente no deben atribuirse al Neu5Gc, por sí mismo, esos eventuales riesgos para la salud humana, sino al conjunto de factores en el que su acción pueda integrarse, parece ser que los chimpancés no sufren cáncer, ni enfermedades cardiacas, ni artritis reumatoide, etc., que son males que afectan, como es sabido, a los humanos.

Con cierto humor se ha sugerido que, si la eliminación del Neu5Gc en nuestros remotos ancestros humanos pudo constituir para ellos un hecho favorable, ha podido convertirse para sus descendientes en causa de algunas complicaciones, como las aquí brevemente comentadas.

4. REFERENCIAS

1. Cabezas, J. A. et al. (1964) Biochim. Biophys. Acta, 83: 318-325.

2. Carrión, A., Bourrillon, & Cabezas, J. A. (1969) Clin. Chim. Acta, 26: 481-484.

3. Cabezas, J. A.; Carrión, A., & Vázquez-Porto (1968) Rev. esp. Fisiol., 24: 85-90.

4. Martín-Sosa, S., Cabezas, J. A., & Hueso, P. (2004) Lipids, 39: 111-116.

5. Cabezas, J. A., & Ramos, M. (1972) Carbohyd. Res., 24: 486-488.

6. Cabezas, J. A., Trigueros, E., & Vázquez-Porto (1966) Rev. esp. Fisiol., 22: 15-18.

7. Puente, R. ,& Hueso, P. (1993) Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 374: 475-478.

8. Cabezas, J. A., & Carrión, A. (l969) Rev. esp. Fisiol., 25: 141-146.

9. Sánchez-Díaz, A., Ruano, M. J., & Hueso, P. (1997) J. Ped. Gastroenter., 24: 405-410.

10. Faillard, H., & Cabezas, J. A. (l963) Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 333: 266-271.

11. Cabezas, M., & Cabezas, J. A. (1973) Rev. esp. Fisiol., 29: 323-328.

12. Cabezas, J. A. (1966) Bull. Soc. Chim. Biol., 48: 381-386.

13. Cabezas, J. A., Gómez-González, M. E., & Ramos, M. (1968) Rev. esp. Fisiol., 24: 99-100.

14. Ruano, M. J., Cabezas, J. A., & Hueso, P. (1994) Arch. Toxicol., 68: 576-581.

15. Cabezas, J. A., Frois, M. D., & Vázquez-Porto, P. (1968) Rev. esp. Fisiol., 24: 133-136.

16. Puente, R., Gil, A., & Hueso, P. (1994) J. Dairy Sci., 77: 39-44.

17. Reglero, A., Hueso, P., & Cabezas, J. A. (1982) Rev. esp. Fisiol., 38: 37-44.

18. Puente, R., García-Pardo, L. A., & Hueso, P. (1995) J. Dairy Res., 62: 651-654.

19. Cabezas, J. A., & Seco, A. (1975) Comp. Biochem. Physiol., 51B: 243-245.

20. Rocha, M., Cabezas, M., & Cabezas, J.A. (1978) Comp. Biochem. Physiol., 60B: 239-244.

21. Hueso, P., Cabezas, J. A., & Reglero, A. (1988) Ital. J. Biochem., 37: 302-309.

22. Hueso, P., Cabezas, J. A., & Schauer, R. (1985) Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 366: 167-171.

23. Reglero, A., García-Alonso, A., & Cabezas, J. A. (1980) J. Neurochem., 34: 744-746.

24. Cabezas, J. A., & Frois, M. D. (l966) Rev. esp. Fisiol., 22: 147-152.

25. Labrador, M. C., & Cabezas, J. A. (l974) Rev. esp. Fisiol., 30: 289-298.

26. Alper, J. (2001) Sugar Separates Humans from Apes. Science, 291: 2340.

27. Angata, T., & Varki, A. (2002) Chemical Diversity in the Sialic Acids and Related α-Keto Acids: An Evolutionary Perspective. Chem. Rev., 102: 439-469.

28. Blix, G., Gottschalk A., & Klenk, E. (l957) Proposed nomenclature in the field of Neuraminic and Sialic acids. Nature, 179: 1088.

29. Byrne, B., Donohoe, G. G., & O'Kennedy, R. (2007) Sialic acids: carbohydrates moieties that influence the biological and physical properties of biopharmaceutical proteins and living cells. Drug Discovery Today, 12: 319-326.

30. Cabezas, J. A. (1961) Acides sialiques: leur signification biochimique. Le Pharm. Biol., II: 9-11.

31. Cabezas, J. A. (1968) Estudio de los ácidos siálicos en diversos materiales biológicos. An. R. Acad. Farm., 2: 153-172.

32. Cabezas, J. A. (1982) Ácidos siálicos. (Breve revision sobre resultados obtenidos en 25 años). Rev. esp. Fisiol. , 38: 29-36.

33. Chou, H. H., Warren. S. T., & Varki, A (1998) A mutation in human CMP-sialic acid hydroxylase occurred after Homo-Pan divergence. Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 95: 11751-11756.

34. Chou, H. H., Takahata, N., & Varki A. (2002) lnactivation of CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase occurred prior to brain expansion during human evolution. Proc. Natl. Acad. Sci., 99: 11736-11741.

35. Coen, J. (2008) Eat, Drink, and Be Wary: A Sugar's Sour Side. Science, 322: 659-660.

36. Ghadery, D., Diaz, S. & Varki, A. (2010) Implication ofthe presence of N-glycolylneuraminic acid in recombinant therapeutic glycoproteins. Nature Biotech., 28: 863-867.

37. Hedlund, M., Varki, N., & Varki, A. (2007) N-Glycolylneuraminic Acid Deficiency in Mice: Implications for Human Biology and Evolution. Mol. Cell. Biol., 27: 4340-4346.

38. Higashi, H., & Naiki, M. (1977) Antigen of “Serum Sickness” type of heterophile antibodies in human sera: Identification as gangliosides with N-glycolylneuraminic acid. Biochem. Biophys. Res. Commun., 79: 388-395.

39. Higashi, H., Veda, S., & Kato, S. (l985) Characterization of N-Glycolylneuraminic Acid-containing Gangliosides as Tumor-associated Hanganutziu-Deicher Antigen in Human Colon Cancer. Cancer Res., 45: 3796-3802.

40. Lieberman, B. (2008) Details of being human. Nature, 454: 21-23.

41. Liu, W., Rayner, J. C., & Hahn, B. H. (2010) Origin ofthe human malaria parasite Plasmodium falciparum in gorillas. Nature, 467.

42. Malykh, Y. N., Chang, J., & Schauer, R. (2001) Distribution and localization of CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase and N-glycolylneuraminic acid-containing glycoconjugates in porcine lymph node and peripheral blood lymphocytes. Eur. J. Cell. Biol., 80: 48-58.

43. Malykh, Y. N., Schauer, R., & Shaw, L. (2001) N-Glycolylneuraminic acid in human tumors. Biochemie, 83: 623-634.

44. Martin, M. J. (2005) Evolution of human-chimpanzee differences in malaria susceptibility: Relationship to human genetic loss of N-glycolylneuramic acid. Proc. Nat. Acad. Sci., 102: 12819-12824.

45. Schauer, R., Marcus, G., & Lee, S. (1999) Biosynthesis and Biology of N-Glycolylneuraminic Acid. In Y. Inoue et al. (eds.), Sialobiology and other novel forms of glycosylation (Gakushin Pub. Co., Osaka), pp. 17-27.

46. Schauer, R. (2000) Achievements and challenges of sialic acid research. Glycoconjugate J., 17: 485-499.

47. Schauer, R. (2004) Sialic acids: fascinating sugars in higher animals and man. Zoology, 107: 49-64.

48. Schauer, R., Zanetta, J. P., & Guérardel, Y. (2009) Low incidence of N-glycolylneuraminic acid in birds and reptiles and its absence in the platypus. Carbohydrate Res., 344: 1494-1500.

49. Tangvoranuntakul, P., Varki, A., & Muchmore, E. (2003) Human uptake and incorporation of an immunogenic nonhuman dietary sialic acid. Proc. Natl. Acad. Sci., 100: 12045-12050.

50. Varki, A. (2006) Nothing in Glycobiology Makes Sense, except in the Light of Evolution. Cell, 126: 841-845.

51. Varki, A., & Schauer, R. (2009) Sialic Acids. In A. Varki et al. (eds.), Essentials of Glycobiology. (The Consort. Glycobiol., La Jolla, Calif.), pp 1-13.