José M. Ortiz Melón

Editor científico
e-mail: edicion@ranf.com

The Ancient Drug Salicylate Directly Activates AMP-Activated Protein Kinase. Hawley et al. Science 336, 918-922 (2012)

¿UNA ASPIRINA AL DÍA?

El salicilato, un producto natural encontrado en el la corteza del árbol del sauce, es también el producto activo de la hidrólisis de la aspirina en el organismo y ha sido utilizado en medicina desde tiempos remotos. Los mecanismos moleculares que subyacen los efectos benéficos del salicilato no han sido sin embargo desentrañados. Recientemente, un grupo de investigadores británicos (Hawley et al.) han descubierto, que el salicilato, activa al regulador metabólico AMPK (AMP proteína quinasa) una enzima que estimula la utilización de grasa en ratones.

AMPK, es una proteína quinasa que monitoriza cambios en energía intracelular, y está conservada en todos los eucariotas. Se activa por una disminución en la concentración de ATP intracelular y el concomitante incremento de AMP y ADP. En respuesta a varios tipos de estrés celular, AMPK actúa como un mecanismo homeostático para restaurar el ATP intracelular induciendo rutas catabólicas e inhibiendo rutas biosintéticas que consumen energía.

La quinasa AMPK existe en las células como un heterotrímero, compuesto por una subunidad α de serina-treonina quinasa y dos subunidades reguladoras β y γ. Una serie de estrés celulares como la privación de oxígeno o de glucosa, producen una disminución de ATP citosólico y un aumento de ADP y AMP, y dan lugar a activación de AMPK. La subunidad γ contiene dominios que unen ADP y AMP e inducen un cambio conformacional que aumenta la fosforilación (y por tanto la activación) de la subunidad catalítica (Figura 1).

Además de la activación por privación de nutrientes, AMPK es activada también por compuestos xenobióticos y agentes farmacológicos, muchos de los cuales actúan sobre la mitocondria para disminuir los niveles celulares de energía. Entre estos, se encuentran agentes hipoglucemiantes como las tiazolidinodionas

(rosiglitazona) y el universalmente conocido compuesto biguanido, metformina, ampliamente empleado en el tratamiento de la diabetes. Todos estos compuestos disminuyen los niveles de ATP al inhibir el complejo I de la cadena de transporte electrónico. La metformina, deriva de un compuesto encontrado en la planta medicinal Galega officinalis. De la misma manera, otros productos de origen vegetal como el resveratrol de las uvas y el vino, el galato de epilocatequina (EGCG) del té verde, o la capsaicina de la pimienta, activan también a AMPK. En un paralelismo interesante con estos productos naturales, el salicilato es también un producto natural.

La conexión entre los fármacos antidiabéticos y el control hepático por AMPK de la homeostasis de glucosa y de lípidos ha acelerado el interés en encontrar activadores de AMPK. Sin embargo, la identificación de activadores directos de quinasas es mucho mas difícil que la identificación de inhibidores, que por lo general, son análogos competitivos de ATP. Hasta la fecha solo un compuesto llamado A769662 ha sido descrito. Se descubrió en un rastreo de mas de 700.000 compuestos para encontrar agentes capaces de activar AMPK "in vitro". A769662 no actúa imitando la unión de AMP o ADP sino por un mecanismo diferente, que implica a la subunidad ß-1 de AMPK. La subunidad ß-2 puede restaurar la respuesta al estrés energético en células deficientes en ß-1, pero aun así, este heterotrimero, no puede ser activado por A769662 ya que la activación por salicilato requiere la presencia de la subunidad ß-1 funcional.

Tanto el salicilato, como el A769622, inducen un cambio de utilización preferencial de carbohidratos a utilización preferencial de lípidos en ratones, y este efecto está abolido en ratones deficientes en la subunidad ß1. Los autores demuestran que la oxidación de ácidos grasos estimulada por salicilato requiere la activación de AMPK pero que otros efectos sobre la glucosa sanguínea y la concentración de insulina tras el tratamiento prolongado con salicilatos no precisan de AMPK.

Es de esperar, que estudios futuros permitan arrojar mas luz sobre otros efectos, que a dosis terapéuticas de aspirina y compuestos relacionados, dependan de la activación de AMPK. Esto es especialmente relevante a la vista de que la aspirina y otros activadores de AMPK como metformina han sido relacionados con una disminución del riesgo de cáncer, así como la posibilidad, de que derivados de salicilatos muestren potencial como antidiabéticos.

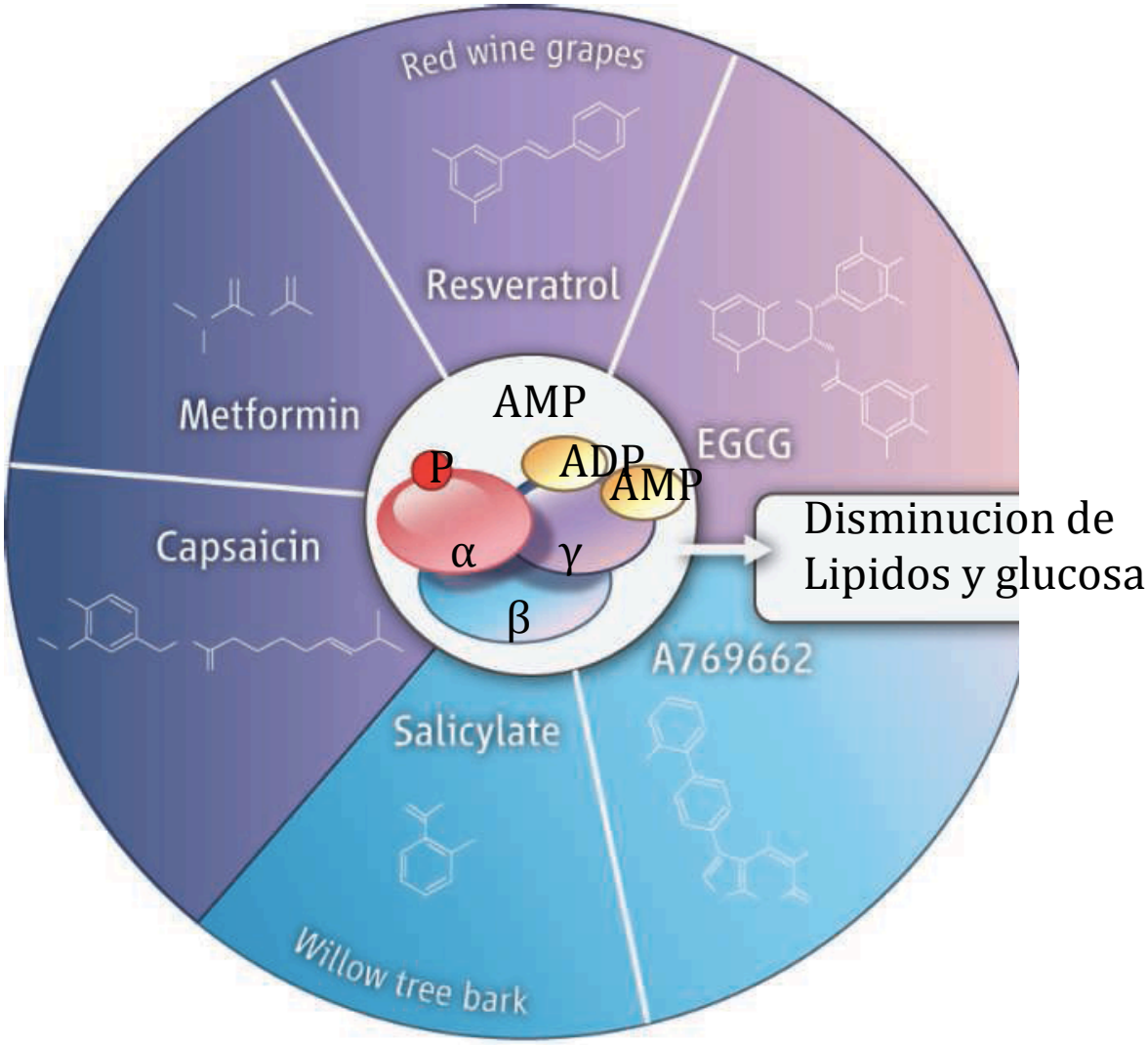

Figura 1.- Productos naturales y su actividad sobre las subunidades de AMPK