

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Arginasa, un enzima clave en el destino de la respuesta inmune

Germán Soler

Catedrático jubilado de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Extremadura

Biografía

Germán Soler Grau se licenció en Farmacia por la Universidad de Granada en 1973 y se doctoró en la Universidad Complutense de Madrid en 1978 bajo la dirección del Dr. Manuel Ruiz-Amil. Realizó una estancia postdoctoral en el Departamento de Bioquímica del Medical College of Virginia entre 1981 y 1983 con Marino Martínez-Carrió donde trabajó en el receptor de la acetilcolina. Su investigación se ha centrado en estudios estructurales, funcionales e inmunológicos de la arginasa. Más recientemente ha participado también en el estudio de la enfermedad de Parkinson. En la actualidad es catedrático jubilado de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Extremadura, donde impartió docencia desde 1984 hasta 2007 en la Facultad de Veterinaria. Es autor de más de 50 trabajos en artículos de investigación.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

El enzima arginasa, descubierto hace 110 años, tiene desde hace unos 20 años una especial relevancia en la respuesta inmune al competir por la L-arginina con otro enzima, la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Como resultado de esta competencia se producen una serie de metabolitos esenciales en la respuesta inmune: la prolina, en la reparación de tejidos; las poliaminas, por su participación en la división celular y la inmunosupresión; la N(w)-hidroxi-L-arginina (NOHA), por su actividad inhibidora de la arginasa; y el NO por sus innumerables efectos fisiológicos, entre otros en el sistema inmune -por su acción citotóxica frente a células tumorales y microorganismos- y en la inflamación. Todos ellos hacen que esta encrucijada metabólica sea clave en el destino de la respuesta inmune.

Summary

The enzyme arginase discovered 110 years ago, has taken a particular relevance in the last 20 years with respect to the immune response since it competes for L-arginine with another enzyme, the inducible nitric oxide synthase (iNOS). As a result, a number of essential metabolites for the immune response are generated: proline, in tissue repair; polyamines, for his role in cell division and immunosuppression; N(w)-hydroxy-L-arginine (NOHA) for its inhibitory activity on arginase; and NO, for its many physiological effects, among others in the immune system -because its cytotoxic activity against tumor cells and

microorganisms- and in inflammation. All of them make, of this metabolic crossroad, a key for the fate of the immune response.

Hace ya 110 años se habló por primera vez de la enzima arginasa (1) pero no fue hasta 1932, que Francis Krebs descubrió su contribución al ciclo de la urea. Hasta hace unos 20 años la arginasa era considerada una enzima que, únicamente, participaba en el ciclo de la urea y que producía ornitina para cerrar el ciclo y urea como vehículo para la desintoxicación del nitrógeno amínico del organismo (2). En la actualidad, estudios realizados en macrófagos y en células mieloides en general, han permitido considerar la arginasa como una enzima que interviene en multitud de funciones celulares muy diversas, que van desde regular la producción de óxido nítrico (NO), con sus innumerables efectos fisiológicos, hasta participar en respuestas inflamatorias, estrés oxidativo y control de la presión arterial. La arginasa es además diana tanto en el tratamiento de la isquemia-reperusión del infarto de miocardio, como en fertilidad. Así mismo este enzima está involucrada en la citotoxicidad sobre células normales, cancerosas o microorganismos (3). El hecho de que la arginasa sea inducible por gran cantidad de citoquinas TH1 (IL-4, IL-10 e IL-13) y por lipopolisacáridos de pared bacteriana (LPS), demuestra su papel central en la respuesta inmune e inflamatoria. Además, la arginasa es fundamental en procesos de reparación y proliferación tisular; pues la L-ornitina que se produce puede seguir dos destinos, uno a través de la enzima ornitina aminotransferasa (OAT) hacia L-prolina, que es

fundamental en la composición del colágeno; y el otro mediante la ornitina descarboxilasa (ODC) para la síntesis de poliaminas. Por tanto, el control de la expresión génica de la arginasa en diferentes tejidos y células regula la disponibilidad de arginina para la producción de óxido nítrico (NO), molécula clave en diferentes procesos celulares, incluida la respuesta inmune, y que se genera por la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Como intermediario de esta reacción se produce N(ω)-hydroxy-L-arginine (NOHA), que a su vez es un potente inhibidor de la arginasa. De esta manera la producción de NOHA garantiza que no se consuma L-arginina por la arginasa, sino que vaya por la vía iNOS. La enzima iNOS es inducida por las citoquinas TH2 (IFN γ , TNF α y TNF β) y por LPS. Existen dos tipos de macrófagos, los M1, que promueven la actividad inflamatoria; y los M2, que favorecen la reparación de tejidos y disminuyen la inflamación. La opcionalidad de estas funcionalidades en macrófagos depende del estímulo de ambos tipos de citoquinas (TH1 y TH2), que como hemos visto inducen ambas enzimas, arginasa e iNOS, respectivamente, de forma que la inducción diferencial controla el equilibrio funcional de la actividad de los macrófagos. Así, por ejemplo, la exposición de cultivos de macrófagos a inductores de iNOS extinguen su habilidad para responder a los inductores de la arginasa. Por el contrario, su exposición a inductores de la arginasa agotan su capacidad de

respuesta a inductores de iNOS. Estas observaciones son consistentes con una competición de ambas enzimas por el sustrato principal, la L-arginina, pero también con una inhibición recíproca en la inducción de ambas enzimas o incluso con una combinación de ambos fenómenos (5,6). Existe además una vía de reciclaje de L-arginina a partir de la L-citrulina, mediante dos enzimas de ciclo de la urea, la arginosuccinato sintetasa (ASS) y la arginosuccinasa (AS). Como las poliaminas, son inhibidoras de la iNOS, la acumulación de las mismas inhabilitan la parte del mecanismo de defensa inmune basado en el efecto citotóxico del NO. La urea, producida por la arginasa, al ser inhibidora de la iNOS puede tener esta misma inhabilitación (4). En este contexto, debemos enfatizar que la organización de ciclos metabólicos asociados a procesos de diversidad funcional celular demuestra el elevado control de sustratos claves como la L-arginina para permitir a la célula optar por respuestas adecuadas al entorno. Muchas células de mamíferos como neutrófilos, granulocitos, eritrocitos, hepatocitos, miocitos cardiacos, *natural killer*, células endoteliales y células del músculo liso, entre otras, presentan actividad de arginasa y de iNOS a diferentes niveles, lo cual en combinación con las diferentes formas de activar estas enzimas, confieren al metabolismo de la L-arginina una encrucijada clave en el destino funcional celular (3). En el sistema inmune este efecto es

decisivo. La inducción de la arginasa en células mieloides murinas, como por ejemplo macrófagos por citoquinas TH2 y agentes inflamatorios, participa en una gran variedad de enfermedades inflamatorias por regulación negativa de la síntesis de NO, inducción de fibrosis y regeneración tisular. También, la depleción de la L-arginina, mediada por arginasa, suprime la respuesta inmune de las células T, dando lugar a un mecanismo fundamental de inmunosupresión asociada con los procesos inflamatorios. Es por todo lo que antecede, que la interferencia farmacológica del metabolismo de la L-arginina es una nueva y prometedora estrategia para diferentes tratamientos como el cáncer (la depleción de L-arginina del entorno del tumor favorece su curación por ser un aminoácido esencial para la síntesis de proteínas) o la autoinmunidad u otras reacciones inmunes no deseadas como las alergias, ya que al disminuir la accesibilidad a la arginina se frena la proliferación de linfocitos T (6,7).

Referencias

- 1.- KOSSEL A. y DAIKIN H.D. (1904) Über die arginase. Hoppe-Seylers Zeitschrift F. Physiol. Chemie., XLV, 322-331
- 2.- BERG J.M., STRYER L. y TYMOCZKO J.L. (2007) Bioquímica. Ed. Reverte.
- 3.- YANG Z., MING X.F. (2014) Functions of arginase isoforms in macrophage inflammatory responses: impact on cardiovascular diseases and metabolic disorders. *Frontiers in Immunology* 5, 533.
- 4.- MUNDER M. (2009) Arginase: An emerging key player in the mammalian immune system. *British Journal Pharmacology* 158, 638-651.
- 5.- MODOLELL M., CORRALIZA I.M., LINK F., SOLER G. Y EICHMANN K. (1995) Reciprocal regulation of the nitric oxide synthase/arginase balance in mouse bone marrow-derived macrophages by TH1 and TH2 cytokines. *European Journal Immunology* 4, 1101-114.
- 6.- MUNDER M., EICHMANN K., MORAN J.M., CENTENO F., SOLER, G. Y MODOLELL M. (1999) TH1/TH2-Regulated expression of arginase isoforms in murine macrophages and dendritic cells. *Journal Immunology* 163, 3771-3777.
- 7.- THOMAS AC AND MATTILA JT. (2014) Of mice and man: arginine metabolism in macrophages. *Frontier Immunology* 5:479.

Figura. Encrucijada de los dos posibles destinos de la L-arginina en macrófagos del sistema inmune a través de la arginasa o de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). El primero favorece una función proliferativa, antiinflamatoria, y regenerativa, mientras que el segundo activa los mecanismos de defensa inflamatoria y citotóxica. Las abreviaturas e intermediarios se indican en el texto principal.

