

Activación inmune por productos finales de glicación avanzada

(Immune activation by advanced glycation endproducts)

Yadel Centeno-Ureña,¹ Alejandro Ulloa-Morales²

Resumen

Con el objetivo de revisar los avances recientes en la biología de los productos de glicación avanzada y su papel en diversas patologías de alta relevancia en salud pública, se realizó una búsqueda dirigida de la bibliografía entre los años 2000 al 2021 en la base de datos PubMed (NCBI) y se usaron como palabras clave “advanced glycation end products”. Se ha demostrado que el receptor de productos de glicación avanzada induce una activación sostenida del factor de transcripción proinflamatorio NF-κB y suprime una serie de funciones autorreguladoras endógenas. Este efecto influye negativamente en una gran variedad de patologías como diabetes, autoinmunidad, neurodegeneración y enfermedades infecciosas. La acumulación tisular de productos de glicación avanzada está relacionada con procesos de inflamación crónica y disfunción celular, y constituye un blanco prometedor para el diseño de tratamientos enfocados en esta vía de señalización. Actualmente se realizan múltiples ensayos clínicos para determinar su utilidad como marcador de lesiones pulmonares en COVID-19.

Descriptores: diabetes, neurodegeneración, glicación avanzada, receptor para productos finales de glicación avanzada, COVID-19.

Abstract

To review recent advances in the biology of advanced glycation endproducts and its role in diverse pathologies of high relevance for public health, a survey of the literature from the years 2000 to 2021 was performed in PubMed (NCBI) using the key words “advanced glycation endproducts”. It has been demonstrated that the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) induces a sustained activation of the pro-inflammatory transcription factor NF-κB and suppresses a series of endogenous self-regulating functions. This affects negatively on a wide variety of pathological conditions such as diabetes, autoimmunity, neurodegeneration and infectious disease. Tissue accumulation of AGEs is linked to chronic inflammation and cellular dysfunction and constitutes a promising target for the design of treatments focused on this signaling pathway. Multiple clinical trials are currently underway to define its usefulness as a marker of pulmonary lesions in COVID-19.

Keywords: diabetes, neurodegeneration, advanced glycation, receptor for advanced glycation end products, COVID-19.

Fecha recibido: 20 de noviembre 2020

Fecha aprobado: 1 de octubre 2021

Afiliación de los autores:

¹Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica

 0000-0001-9636-1609

²Instituto Max Planck para Fisiología Molecular, Dortmund Alemania

 0000-0001-6181-3046

Abreviaturas: DM, Diabetes Mellitus; ECV, Enfermedad Cardiovascular; AGEs, Advanced Glycation Endproducts; RAGE, Receptor for AGEs; HbA1c, Hemoglobina Glicosilada; PRR, Pattern Recognition Receptor; TLR, Toll-Like Receptor; Aβ, amiloide beta; hsCRP, Proteína C Reactiva de alta sensibilidad; COVID-19, Enfermedad por Coronavirus 2019; NETs, Neutrophil Extracellular Traps

Fuentes de apoyo: no existe financiamiento externo y no representa gastos adicionales para la Caja Costarricense de Seguro Social ni para el Instituto Max Planck.

Conflicto de interés: no tenemos ninguno

✉ ycentenu@ccss.sa.cr



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

La glucosa es el principal carbohidrato metabólico en humanos.¹ Los monosacáridos como la glucosa y la galactosa generalmente existen en equilibrio entre una cadena abierta y un anillo cerrado; la forma de cadena abierta expone un grupo aldehído (carbonilo) que normalmente es reactivo en condiciones fisiológicas, lo que hace que estos azúcares se clasifiquen como azúcares “reductores”.¹ El grupo aldehído es particularmente reactivo frente a grupos amino libres, como los presentes en proteínas con residuos de lisina y arginina.¹ Cuando un grupo carbonilo de un azúcar reductor interactúa con una amina libre, forma una aldimina (también conocida como base de Schiff), que es reversible.¹ Este es el primer paso hacia un producto final e irreversible de azúcar-amino conocido como glicación.^{1, 2} La química involucrada ha sido particularmente bien estudiada en proteínas, con la hemoglobina glicada (HbA1c) como un marcador clásico de diabetes, pero cualquier grupo amino libre (-NH₂) podría en teoría provocar una reacción de glicación inespecífica.¹

Los productos de glicación avanzada (Advanced Glycation Endproducts, AGEs), definidos por su composición química (figura 1), son parte de un conjunto de moléculas con funciones biológicas potencialmente alteradas como resultado de este cambio estructural.¹

La generación de AGEs se describió por primera vez como parte del envejecimiento y poco después, durante la progresión de diabetes.^{3, 4} En ambos casos, los AGEs fueron asociados a la degradación de estructuras tisulares y al deterioro de la capacidad funcional. Se propuso que el incremento de los niveles de lipoproteínas modificadas en pacientes diabéticos era la causa del desarrollo acelerado de complicaciones macrovasculares.⁴ Esto se atribuyó a la fuerte unión de AGEs con proteínas de vida-media larga y también se identificaron en la sangre y los tejidos de pacientes con enfermedad renal terminal.³

El objetivo de la presente revisión es resumir los avances en la biología involucrada en la respuesta a los productos de glicación avanzada.

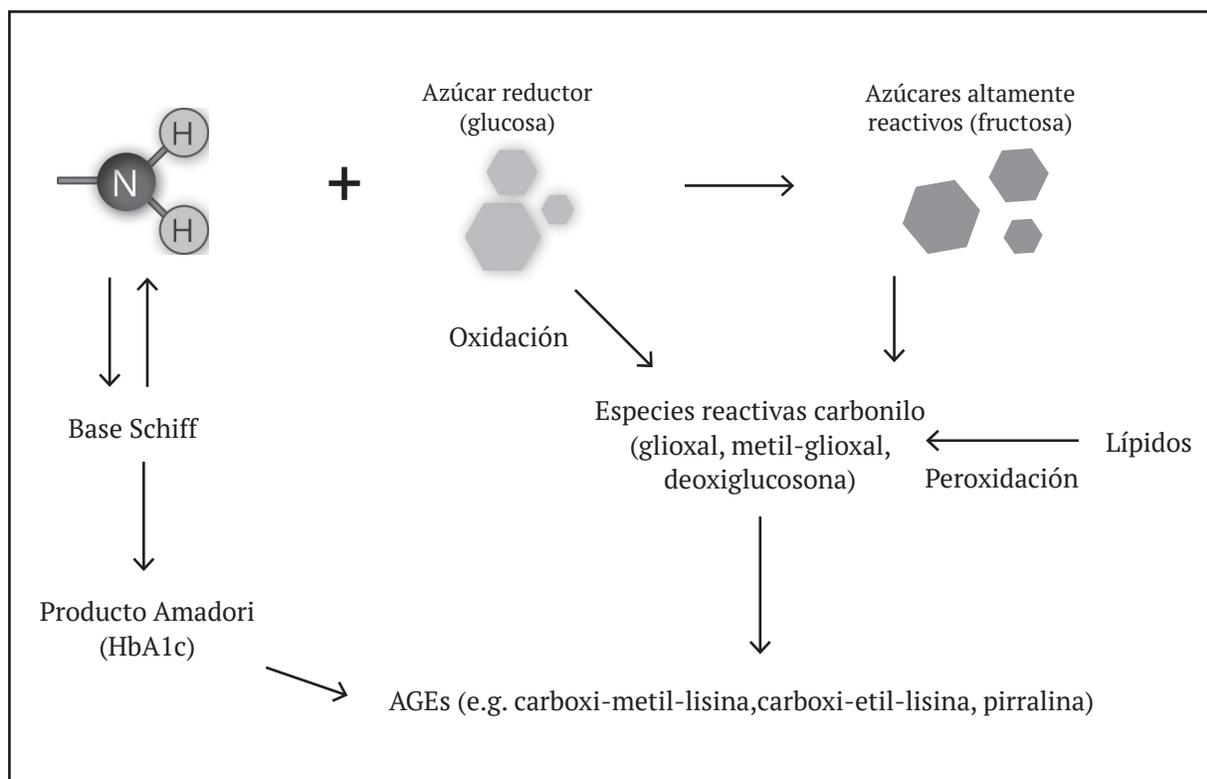


Figura 1. Reacciones determinantes en la generación de productos finales de glicación avanzada (AGEs). Los grupos amino libres (-NH₂) pueden dar como resultado final la producción de mediadores proinflamatorios, como la carboxi-metil-lisina, carboxi-etil-lisina y pirralina, al generarse un enlace covalente irreversible.

Biología del receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE)

El receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas y genéticamente el gen respectivo *RAGE* (también conocido como *AGER*) se encuentra en el cromosoma 6, cerca del complejo mayor de histocompatibilidad tipo III.^{2, 5-7} Fue descubierto originalmente en células endoteliales de aorta y su expresión está incrementada en diversas condiciones, por ejemplo diabetes, estrés oxidativo, fallo renal, inflamación, obesidad, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.^{4, 8-12} Se ha descrito la expresión de RAGE en células endoteliales y músculo liso de la vasculatura, neuronas y microglía del sistema nervioso central, probablemente condicionada a ambientes inflamatorios, así como en ciertas células inmunes, como células T y B, monocitos, células dendríticas y granulocitos, sin embargo, su expresión es particularmente elevada en células de epitelio alveolar tipo I.¹⁵ RAGE forma multímeros en la membrana citoplasmática, con variaciones en la conformación de sus subunidades, dándole la capacidad de reconocer diversas estructuras, incluyendo una isoforma que es secretada a la circulación (RAGE soluble o sRAGE).⁵ Esta característica le permite interactuar con una gran cantidad de ligandos, independientemente de su secuencia de aminoácidos, pues lo que reconoce son estructuras conformacionales o cargas negativas.^{5, 13, 14} El dominio intracelular del receptor RAGE inicia la cascada de señalización una vez que un ligando es reconocido y no posee actividad tirosina kinasa sino que recluta moléculas adaptadoras de la vía TLR (Receptores tipo Toll).^{15, 16} Comprender la manera en que el receptor RAGE responde a la interacción con sus blancos es de suma importancia debido a su papel en varias patologías, como se ha mencionado previamente, y se ha propuesto que existe convergencia y amplificación entre la señalización por RAGE y los TLR.^{15, 17-19}

Los tipos de moléculas reconocidas por RAGE son un grupo heterogéneo e incluyen proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.^{1, 2, 5, 20} Un importante ligando proinflamatorio es HMGB1, una proteína nuclear altamente conservada que es liberada tras lesiones celulares.^{18, 21} Otro grupo de ligandos incluye la familia de proteínas con capacidad de unión a calcio denominada calgranulinas S100, las cuales se acumulan en el espacio extracelular en

condiciones de inflamación crónica y en fibrillas de amiloide beta (A β).^{22, 23} Por tanto, se considera que RAGE es un receptor de reconocimiento de patrones (Pattern Recognition Receptor, PRR), pues reconoce diversos blancos moleculares, tanto infecciosos como endógenos; esta diversidad de interacciones ha vinculado a RAGE como un modulador clave en el desarrollo de múltiples patologías, como diabetes, enfermedad de Alzheimer, lupus y cáncer.^{13, 21, 24, 25}

Con base en lo expuesto, es posible afirmar que las modificaciones provocadas por la glicación no enzimática causan cambios estructurales que interfieren con la función y la vida media de diversas moléculas biológicas y esto se encuentra vinculado a la activación de vías de señalización proinflamatorias mediadas por el receptor RAGE.²⁶⁻²⁸ En el contexto de la diabetes, se han estudiado varias moléculas por su papel en la patogénesis, por ejemplo, albúmina, colágeno, lipoproteínas de baja densidad e insulina.²⁹

Productos finales de glicación avanzada (AGEs) y su papel en la activación de la inmunidad

A principios de la década de los noventa, se consideró que las lipoproteínas modificadas inducían la transformación de los macrófagos en células espumosas y, en algunos casos, también inducían el daño de las células endoteliales.^{3, 4} Además, se partió del principio que las lipoproteínas modificadas desencadenan una respuesta inmune que conduce a la formación de anticuerpos y luego a la formación de complejos inmunes que contienen LDL, lo cual establece una relación con la alta frecuencia de aterogénesis en la población diabética.⁴ Muchos de los efectos fisiopatológicos en las complicaciones del envejecimiento, la diabetes o la uremia, se atribuyeron en las últimas dos décadas a los AGEs y compuestos relacionados, por su capacidad de inducir reacciones inmunológicas prolongadas.³

Según los hallazgos mencionados, la interacción AGE/RAGE activa de manera sostenida vías de señalización celulares centrales en la respuesta inflamatoria, por ejemplo NF- κ B, lo cual conlleva a una generación de especies reactivas de oxígeno y microambientes atrayentes y activadores de macrófagos.³⁰ La prolongada e inapropiada detección de ácidos nucleicos endógenos por RAGE sugiere que estas moléculas también actúan como productos de glicación inespecífica, lo cual

desencadena procesos inflamatorios crónicos dañinos o respuestas autoinmunes, como las observadas en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).²⁵

Uno de los mecanismos de tolerancia inmune para evitar el reconocimiento de ácidos nucleicos endógenos implica el secuestro de PRR específicos en compartimentos citoplasmáticos o endolisosomales, a diferencia de patógenos como virus que típicamente ingresan a las células a través de la endocitosis o fagocitosis mediada por receptores.²⁵ Esta compartimentación asegura que los PRR sólo se activen cuando los ligandos logran acceder al compartimento subcelular correcto, es decir, bajo condiciones de infección o daño tisular, lo esperable es que el huésped active mecanismos que propicien el inicio de una respuesta inmune. Por lo tanto, la presencia de sensores de ácido nucleico o moléculas de suministro de ácido nucleico en la superficie celular sensibiliza las células y permite una disminución en el umbral de activación, esto permite una respuesta más rápida o más pronunciada contra los ácidos nucleicos derivados de agentes infecciosos o extraños para el organismo.²⁵ RAGE es expresado en la superficie celular de diversos linajes celulares, como endotelio, microglía, linfocitos, células dendríticas, polimorfonucleares, monocitos, entre otras, donde las moléculas glicadas pueden interactuar con estos receptores.¹³ Sin embargo, lo más notorio es la relación positiva que se ha observado en cuanto a expresión de RAGE en condiciones proinflamatorias, donde su expresión puede incrementarse en patologías en las que se acumulan ligandos de RAGE como en condiciones de sepsis o lesiones estériles, así como en enfermedades autoinflamatorias, como diabetes y aterosclerosis.^{25, 29, 31}

En muchas de las patologías mencionadas se ha encontrado al ARN extracelular implicado en gran variedad de procesos, como el reclutamiento de leucocitos y la polarización celular, así como en el desarrollo de diabetes y más ampliamente conocido en neurodegeneración.³²⁻³⁷

RAGE asociado a neurodegeneración

La presencia de reacciones inflamatorias crónicas son un hallazgo común en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, y se consideran un factor importante que acelera la

patogénesis.²² Dentro de los tipos de receptores que promueven las respuestas inmunes crónicas se incluyen los TLR y RAGE, los cuales actúan de manera sinérgica en condiciones oxidativas.²³

Una de las principales causas de la neuroinflamación crónica es la formación persistente y deposición de agregados de amiloide beta (A β), lo cual lleva a una activación crónica del sistema inmune.^{38,39} Se ha documentado la presencia de AGEs en placas amiloides en concentraciones que duplican y hasta triplican las estudiadas en pacientes control, lo cual sugiere que A β podría ser también clasificado como un producto de glicación.^{40,41}

Más allá del ambiente proinflamatorio observado en pacientes con demencia tipo Alzheimer, se han determinado niveles de RAGE significativamente aumentados en la zona de la microglía y redes neuronales; esto vincula la unión de A β o A β -AGE a RAGE asociado a esta patología.⁴² Adicionalmente, el uso de anticuerpos contra RAGE atenúa significativamente el daño neuronal inducido por A β -AGE en modelos animales.⁴¹ Sin embargo, los mecanismos celulares que mantienen una activación inmunológica crónica que conlleva a un ciclo de neurodegeneración en el Alzheimer aún son inciertos. En este sentido, se ha postulado que los receptores RAGE podrían jugar un papel relevante en la activación neuroinflamatoria crónica.³⁸

RAGE asociado a Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular

La diabetes es un estado proinflamatorio generalizado dado por una regulación positiva de múltiples mediadores inflamatorios y se encuentra asociada a factores de riesgo tales como nivel elevado de HbA1c, lipoproteínas de baja densidad y colesterol, albuminuria, tabaquismo y presión arterial, los cuales se encuentran estrechamente relacionados a la predisposición de padecer enfermedades cardiovasculares (ECV).²⁹ Particularmente, la elevación de la HbA1c sobre el rango de referencia ha resultado ser el predictor más fuerte de accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio.²⁹ Niveles elevados de la hsCRP (proteína C reactiva de alta sensibilidad) como biomarcador asociado a futuros eventos cardiovasculares patológicos tanto en DM1 como en DM2, se han vinculado con niveles

significativamente más elevados de AGEs y su receptor soluble en plasma, aunado a un constante estrés oxidativo y activación de NF- κ B.^{29,43-46}

Una comparación de pacientes con DM2 y controles normo-glicémicos reveló que en diabetes existe un incremento significativo en la expresión de TLR2 y TLR4 en monocitos aislados de sangre periférica (a nivel de ARN y proteína).⁴⁴ Este incremento en la expresión de TLR2 y TLR4 correlaciona con varios parámetros clínicos, como el índice de masa corporal, índice de resistencia a la insulina, glucosa, HbA1C, carboxi-metil-lisina y ácidos grasos libres.⁴⁴ Además, ligandos endógenos de TLR2 y TLR4, por ejemplo, HSP60, HSP70 y HMGB1, también se encuentran elevados, lo cual indica un tipo de proceso inflamatorio estéril, como consecuencia de la producción acelerada de AGEs en hiperglicemia.^{44,47}

En particular, se ha observado diabetes complicada asociada a muerte por ECV en pacientes que presentaron niveles más altos de la proteína S100/calgranulina (S100A12).⁴⁸ Se trata de una proteína de bajo peso molecular con capacidad de unión a calcio que se expresa en gran variedad de células, desde células epiteliales hasta neutrófilos.²⁹ Existe la posibilidad de que RAGE interactúe con muchos más tipos de proteínas de la familia S100 de las que actualmente se encuentran documentadas debido a la naturaleza multi-ligando en la interacción de RAGE y S100/calgranulina, fibrillas amiloides y los otros tipos de AGEs descritos previamente.²⁹

Resulta interesante notar la aparente ubicación de RAGE en sitios donde sus ligandos tienden a estar acumulándose. Ejemplo de ello son las notorias elevaciones de S100A12 y otros polipéptidos AGEs anteriormente mencionados en tejidos de pacientes diabéticos y lesiones vasculares.²⁹ Esto favorece la unión de RAGE a múltiples ligandos dada su naturaleza y la identificación consecuentemente más elevada de RAGE debido a una probable regulación positiva de la expresión a causa de la presencia de sus ligandos. Esto finalmente conlleva a una activación celular exacerbada mediada por RAGE debido a que funciona como un receptor de transducción de señales para sus ligandos, en lugar de ser solo un sitio de unión a AGEs en la superficie celular.²⁹

RAGE y la enfermedad por Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

Se ha demostrado que la vía de señalización por RAGE juega un papel importante en la patogénesis de enfermedades pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad pulmonar intersticial y el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS, o SARS por sus siglas en inglés).⁴⁹⁻⁵² Al compararse los niveles séricos de sRAGE en pacientes con COVID-19 versus controles sanos, los niveles de sRAGE fueron más altos en el grupo asintomático, lo cual sugiere algún tipo de relación con el grado de afectación pulmonar.⁵³ Después de ajustar por edad, el nivel de sRAGE en suero fue mayor en los pacientes con afectación pulmonar en comparación con el grupo de control y el grupo de COVID-19 asintomático.⁵³

Se ha planteado que la edad se ha considerado el factor de riesgo más importante asociado con la morbilidad y la mortalidad en COVID-19, mientras otros factores de riesgo incluyen EPOC, tabaquismo, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca e hipertensión.⁵³⁻⁵⁷ Con el envejecimiento, la expresión de RAGE y sus ligandos relacionados con la edad aumentan.⁵⁸⁻⁶⁰ Es posible que la activación proinflamatoria concomitante de RAGE pueda explicar la respuesta inmune exacerbada ante el COVID-19 en pacientes de edad avanzada con comorbilidades y enfermedades crónicas. RAGE se expresa en gran medida en las mismas células alveolares tipo 1 (AT1) que expresan el receptor enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) identificado como el sitio de unión inicial para el virus SARS-CoV-2.^{52,61} Estas observaciones apoyan la teoría de que la vía RAGE podría jugar un papel en las complicaciones por COVID-19. El potencial protrombótico de las células endoteliales puede incrementarse en pacientes con COVID-19 al generarse mediadores inflamatorios que promueven un estado de hipercoagulabilidad resultando en trombosis pulmonar.^{52,62} Tras hallazgos que han sugerido que los ligandos proinflamatorios que se unen a RAGE están regulados positivamente en humanos y ratones con obesidad, se ha planteado la hipótesis de que la unión de RAGE a ligandos en circulación, algunos aún desconocidos, podrían causar una inflamación de bajo grado en múltiples órganos, incluidos los pulmones.^{51,63,64}

Se ha sugerido que la vía RAGE puede exacerbar la neumonía y el síndrome de dificultad respiratoria

aguda.⁶⁵ Es interesante resaltar que en este estudio, el uso de un anticuerpo monoclonal contra RAGE así como sRAGE (la forma soluble del receptor) redujeron tanto la lesión pulmonar, la inflamación alveolar y mejoraron la oxigenación arterial.⁶⁵ Otros estudios donde se ha analizado lavado broncoalveolar han detectado la presencia de sRAGE.^{66,67} Esta evidencia no sólo apoya el concepto de que RAGE está involucrado en inflamación, sino que puede ser un potencial marcador de lesión pulmonar. Además, plantea la posibilidad de que parte de la inflamación pulmonar severa observada en pacientes con COVID-19 pueda atribuirse a la vía RAGE.^{52,62} Este hallazgo sugiere una posible aplicación de RAGE soluble como marcador pronóstico.

Recientemente se ha demostrado niveles elevados de calgranulinas (ligandos conocidos de RAGE) en tejido pulmonar y suero de pacientes graves de COVID-19; esto se ha asociado con riesgo incrementado de ingreso a unidad de cuidados intensivos y muerte.^{68,69} Adicionalmente, los niveles plasmáticos de calgranulinas correlacionan con la severidad de la enfermedad.^{70,71} Otro ligando de RAGE, HMGB1, ha sido identificado por su capacidad de producir NETosis (neutrophil extracellular traps o trampas extracelulares de neutrófilos) y de inducir la expresión de ECA2, facilitando el ingreso de COVID-19 a la célula.^{72,73} Al compararse con sujetos saludables, se observó que 32 pacientes hospitalizados con COVID-19 presentaban una concentración de NETs elevada en plasma, aspirado traqueal y tejido pulmonar.⁷⁴

RAGE asociado a la Enzima Convertidora de la Angiotensina 2 (ECA2)

A inicios de la pandemia por COVID-19, se consideró que el ingreso del virus en la célula mediado por los receptores epiteliales de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) tenía un papel patogénico al inducir una regulación negativa de la ECA2.^{75,76} La ECA2 juega un papel importante en el sistema renina-angiotensina, y el desequilibrio entre la vía que involucra ECA, la angiotensina II y el receptor de angiotensina 2 tipo 1 (AT1R) puede potencialmente desencadenar inflamación multisistémica.⁷⁷ Se encuentra documentado que el aumento de la ECA y la angiotensina II son factores de mal pronóstico para la neumonía grave, a causa de la inducción exacerbada de la vía NF- κ B, y subsecuente inflamación a través de vías que median

la señalización clásica.⁷⁸⁻⁸¹ Múltiples estudios sistemáticos y de meta-análisis, han demostrado que los inhibidores de la ECA y bloqueadores del receptor de angiotensina II tienen una función protectora y su uso hospitalario en pacientes hipertensos hospitalizados con COVID-19 ha sido recientemente asociado con un menor riesgo de mortalidad.⁸²⁻⁸⁴

A diferencia de otros tejidos adultos sanos que expresan un nivel bajo de RAGE y su expresión se encuentra regulada ante el incremento de procesos patológicos, los tejidos pulmonares expresan niveles basales notablemente altos de RAGE, donde parece desempeñar un papel fisiológico homeostático en la morfología tisular.⁸⁵ A raíz de esto, se ha sugerido que ante la abundancia de expresión de AT1R y RAGE en pulmones, la transactivación de RAGE producida por la activación de AT1R mediada por angiotensina II podrían provocar no sólo un perfil de expresión génica inflamatoria, sino también un mecanismo de retroalimentación positiva, en el que los estímulos inflamatorios activan de manera sostenida a NF- κ B.⁸³ Ante este panorama, el desequilibrio mediado por la vía ECA / angiotensina II / AT1R podría generarse por la unión del virus a las proteínas ECA2, limitando su función como contrarregulador del sistema renina-angiotensina.⁸³

Es importante mencionar que en el adulto mayor, en hipertensos y en obesidad, se presentan niveles reducidos de ECA2 respecto a personas jóvenes y con mejor estado de salud basal.^{86,87} Sin embargo, respecto a los factores de riesgo de COVID-19, los síndromes metabólicos se exacerbaban en el proceso de envejecimiento y con comorbilidades presentes, por lo tanto, pueden estar estrechamente asociados con el deterioro de las condiciones clínicas de los pacientes, causadas por la progresión de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2.⁸³ Una acumulación gradual de AGEs puede a su vez resultar en una respuesta exacerbada ante la infección.⁶² Así mismo, se ha demostrado una relación entre la obesidad en humanos y en animales de experimentación con un desequilibrio en el sistema renina angiotensina que resulta en una sobreexpresión de angiotensina II y AT1R a nivel sistémico y a nivel del tejido adiposo.^{88,89} También, hallazgos en modelos de ratones obesos han demostrado que sin ejercicio y dieta adecuada, el eje deletéreo angiotensina II y AT1R predomina a pesar del aumento de la cantidad de ECA2, lo cual es indicativo de que individuos obesos, especialmente

aquellos con exceso de tejido adiposo visceral, podrían desarrollar una respuesta sistémica en el eje angiotensina II y AT1R, posiblemente contribuyendo al desarrollo de una forma más grave de COVID-19.⁹⁰⁻⁹²

Discusión

La presencia de AGEs es un fenómeno fisiológico, producto de la adaptación evolutiva al uso de carbohidratos como principal fuente de energía. El estudio de este tipo de moléculas podría potencialmente llevar a la identificación de nuevos marcadores biológicos en una diversa cantidad de condiciones patológicas, en particular neurodegeneración, y el desarrollo de aplicaciones farmacológicas para su regulación podría generar nuevas terapias como resultado. El incremento en la expresión de RAGE en diversas patologías apunta a su función como mediador de la respuesta a cambios estructurales en prácticamente todo tipo de moléculas biológicas (proteínas, lípidos, ácidos nucleicos). La convergencia en la respuesta intracelular apunta a mecanismos de señalización comunes a los receptores tipo Toll (asociados principalmente a reconocimiento de patógenos) y los receptores de reconocimiento de patrones (asociados a estímulos endógenos).

Las cascadas de señalización desencadenadas por RAGE generan procesos inmunológicos complejos y diversos. Las proteínas de unión a RAGE ubicadas en el citoplasma o en la membrana plasmática pueden modular la diversidad de señalización mediada por RAGE. También, es preciso considerar la flexibilidad conformacional adquirida después de la unión, la cual va desde la homo-dimerización, homo-multimerización y hetero-dimerización de estas proteínas, que debe ser estudiada a mayor profundidad en diferentes contextos inmunológicos.

Hasta la fecha, no existe evidencia concreta del papel de RAGE o AGE en la infección por COVID-19. Sin embargo, dado que las enfermedades metabólicas son frecuentes en poblaciones vulnerables que envejecen, y la diabetes e hipertensión son comorbilidades asociadas con altas tasas de mortalidad por COVID-19, deberían ser el foco de más investigaciones sobre la compleja vía de infección por este virus.

En conclusión, comprender a mayor profundidad estos mecanismos podría favorecer el desarrollo de nuevas rutas de acción para medicamentos antivirales; en tanto que la presencia elevada de ligandos de RAGE en el contexto de la enfermedad por COVID-19, podría ser la clave para explicar la patología exacerbada en pacientes diabéticos.

Referencias

1. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N, et al. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metab.* 2018;28(3):337-352. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.014
2. Fritz G. RAGE: a single receptor fits multiple ligands. *Trends Biochem Sci.* 2011;36(12):625-632.
3. Zong H, Ward M, Stitt AW. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2011;11(4):244-252.
4. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Soluble RAGE: therapy and biomarker in unraveling the RAGE axis in chronic disease and aging. *Biochem Pharmacol.* 2010;79(10):1379-1386. doi: 10.1016/j.bcp.2010.01.013
5. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Adv Nutr.* 2015;6(4):461-473.
6. Henning C & Glomb MA. Pathways of the Maillard reaction under physiological conditions. *Glycoconj J.* 2016;33(4):499-512. doi: 10.1007/s10719-016-9694-y
7. Maessen DE, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. The role of methylglyoxal and the glyoxalase system in diabetes and other age-related diseases. *Clin Sci.* 2015;128(12):839-861. doi: 10.1042/CS20140683
8. Gaens KH, Goossens GH, Niessen PM, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Niessen HW, et al. N ϵ -(carboxymethyl)lysine-receptor for advanced glycation end product axis is a key modulator of obesity-induced dysregulation of adipokine expression and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(6):1199-1208. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302281
9. Kierdorf K & Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *J Leuk Biol.* 2013;94(1):55-68. doi: 10.1189/jlb.1012519

10. Chuah YK, Basir R, Talib H, Tie TH, Nordin N. Receptor for Advanced Glycation End Products and Its Involvement in Inflammatory Diseases. *Int J Inflamm.* 2013;2013:403460. doi: 10.1155/2013/403460
11. Sakaguchi M, Murata H, Yamamoto K, Ono T, Sakaguchi Y, Motoyama A, et al. TIRAP, an Adaptor Protein for TLR2/4, Transduces a Signal from RAGE Phosphorylated upon Ligand Binding. *PLOS ONE.* 2011;6(8):e23132. doi: 10.1371/journal.pone.0023132
12. Xie J, Méndez JD, Méndez-Valenzuela V, Aguilar-Hernández MM. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Cell Signal.* 2013;25(11):2185-2197. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.06.013
13. Ibrahim ZA, Armour CL, Phipps S, Sukkar MB. RAGE and TLRs: Relatives, friends or neighbours? *Mol Immunol.* 2013;56(4):739-744. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.008
14. van Beijnum JR, Buurman WA, Griffioen AW. Convergence and amplification of toll-like receptor (TLR) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathways via high mobility group B1 (HMGB1). *Angiogen.* 2008;11(1):91-99. doi: 10.1007/s10456-008-9093-5
15. Yamamoto Y, Yamamoto H. RAGE-Mediated Inflammation, Type 2 Diabetes, and Diabetic Vascular Complication. *Front Endocrinol.* 2013;4:105. doi: 10.3389/fendo.2013.00105
16. Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, Herbst R, Coyle AJ. HMGB1 and RAGE in Inflammation and Cancer. *Annu Rev Immunol.* 2010;28(1):367-388. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132603
17. Yan SD, Bierhaus A, Nawroth PP, Stern DM. RAGE and Alzheimer's disease: a progression factor for amyloid-beta-induced cellular perturbation? *J Alzheimers Dis.* 2009;16(4):833-843. doi: 10.3233/JAD-2009-1030
18. Gąsiorowski K, Brokos B, Echeverria V, Barreto GE, Leszek J. RAGE-TLR Crosstalk Sustains Chronic Inflammation in Neurodegeneration. *Mol Neurobiol.* 2018;55(2):1463-1476. doi: 10.1007/s12035-017-0419-4
19. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response—the evidence mounts. *J Leuk Biol.* 2009;86(3):505-512. doi: 10.1189/jlb.0409230
20. Bertheloot D, Naumovski AL, Langhoff P, Horvath GL, Jin T, Xiao TS, et al. RAGE Enhances TLR Responses through Binding and Internalization of RNA. *J Immunol.* 2016;197(10):4118-4126. doi: 10.4049/jimmunol.1502169
21. Schmidt AM. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(4):558-568. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.310961
22. Senatus LM & Schmidt AM. The AGE-RAGE Axis: Implications for Age-Associated Arterial Diseases. *Front Genet.* 2017;8:187. doi: 10.3389/fgene.2017.00187
23. Fischer S, Grantzow T, Pagel JI, Tschernatsch M, Sperandio M, Preissner KT, et al. Extracellular RNA promotes leukocyte recruitment in the vascular system by mobilising proinflammatory cytokines. *Thromb Haemost.* 2012;108(4):730-741. doi: 10.1160/TH12-03-0186
24. Cabrera-Fuentes H, Lopez ML, McCurdy S, Fischer S, Meiler S, Baumer Y, et al. Regulation of monocyte/macrophage polarisation by extracellular RNA. *Thromb Haemost.* 2015;113(3):473-481. doi: 10.1160/TH14-06-0507
25. Beltrami C, Angelini TG, Emanuelli C. Noncoding RNAs in diabetes vascular complications. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;89(Pt A):42-50. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.12.014
26. Lehmann SM, Krüger C, Park B, Derkow K, Rosenberger K, Baumgart J, et al. An unconventional role for miRNA: let-7 activates Toll-like receptor 7 and causes neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2012;15(6):827-835. doi: 10.1038/nn.3113
27. Alexandrov PN, Dua P, Hill JM, Bhattacharjee S, Zhao Y, Lukiw WJ. microRNA (miRNA) speciation in Alzheimer's disease (AD) cerebrospinal fluid (CSF) and extracellular fluid (ECF). *Int J Biochem Mol Biol.* 2012;3(4):365-373.
28. Jung HJ & Suh Y. Circulating miRNAs in Ageing and Ageing-Related Diseases. *J Gen Genom.* 2014;41(9):465-472. doi: 10.1016/j.jgg.2014.07.003
29. Heneka MT, Golenbock DT, Latz E. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Immunol.* 2015;16(3):229-236. doi: 10.1038/ni.3102
30. Serpente M, Bonsi R, Scarpini E, Galimberti D. Innate Immune System and Inflammation in Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Treatment. *Neuroimmunomodul.* 2014;21(2-3):79-87. doi: 10.1159/000356529

31. Angeloni C, Zambonin L, Hrelia S. Role of Methylglyoxal in Alzheimer's Disease. *BioMed Res Int.* 2014;2014:238485. doi: 10.1155/2014/238485
32. Li X, Du L, Cheng X, Jiang X, Zhang Y, Lv B, et al. Glycation exacerbates the neuronal toxicity of β -amyloid. *Cell Death Dis.* 2013;4(6):e673. doi: 10.1038/cddis.2013.180
33. Supnet C & Bezprozvanny I. The dysregulation of intracellular calcium in Alzheimer disease. *Cell Calcium.* 2010;47(2):183-189. doi: 10.1016/j.ceca.2009.12.014
34. Dasu MR, Devaraj S, Park S, Jialal I. Increased Toll-Like Receptor (TLR) Activation and TLR Ligands in Recently Diagnosed Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes Care.* 2010;33(4):861-868. doi: 10.2337/dc09-1799
35. Daffu G, Del Pozo CH, O'Shea KM, Ananthakrishnan R, Ramasamy R, Schmidt AM. Radical Roles for RAGE in the Pathogenesis of Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2013;14(10):19891-19910. doi: 10.3390/ijms141019891
36. An X, Zhao Y, Yu J, Liu J, Gu W, Gao F. Plasma sRAGE is independently associated with high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetes without coronary artery disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(3):e19-22. doi: 10.1016/j.diabres.2009.12.005
37. Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, Wickersham N, et al; NHLBI ARDS Network. Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury. *Thorax.* 2008;63(12):1083-1089. doi: 10.1136/thx.2008.095588
38. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Maeda S, Yamagishi S. Increased levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and high mobility group box 1 (HMGB1) are associated with death in patients with acute respiratory distress syndrome. *Clin Biochem.* 2011;44(8-9):601-604. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.12.014
39. Egaña-Gorroño L, López-Díez R, Yepuri G, Ramirez LS, Reverdatto S, Gugger PF, et al. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Mechanisms and Therapeutic Opportunities in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights From Human Subjects and Animal Models. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:37. doi: 10.3389/fcvm.2020.00037
40. Chiappalupi S, Salvadori L, Vukasinovic A, Donato R, Sorci G, Riuzzi F. Targeting RAGE to prevent SARS-CoV-2-mediated multiple organ failure: Hypotheses and perspectives. *Life Sci.* 2021;272:119251. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119251
41. Yalcin Kehribar D, Cihangiroglu M, Sehmen E, Avci B, Capraz A, Yildirim Bilgin A, et al. The receptor for advanced glycation end product (RAGE) pathway in COVID-19. *Biomarkers.* 2021;26(2):114-118. doi: 10.1080/1354750X.2020.1861099
42. Wong LSY, Loo EXL, Kang AYH, Lau HX, Tambyah PA, Tham EH. Age-Related Differences in Immunological Responses to SARS-CoV-2. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3251-3258. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.026
43. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
44. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leuk Biol.* 2007;81(1):1-5. doi: 10.1189/jlb.0306164
45. Hallam KM, Li Q, Ananthakrishnan R, Kalea A, Zou YS, Vedantham S, et al. Aldose reductase and AGE-RAGE pathways: central roles in the pathogenesis of vascular dysfunction in aging rats. *Aging Cell.* 2010;9(5):776-784. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00606.x
46. Valyaeva AA, Zharikova AA, Kasianov AS, Vassetzky YS, Sheval EV. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in lung epithelial stem cells and its potential implications for COVID-19. *Sci Rep.* 2020;10(1):17772. doi: 10.1038/s41598-020-74598-5
47. Roy D, Ramasamy R, Schmidt AM. Journey to a Receptor for Advanced Glycation End Products Connection in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: With Stops Along the Way in the Lung, Heart, Blood Vessels, and Adipose Tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(2):614-627. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315527
48. Song F, Hurtado del Pozo C, Rosario R, et al. RAGE regulates the metabolic and inflammatory response to high-fat feeding in mice. *Diabetes.* 2014;63(6):1948-1965. doi: 10.2337/db13-1636
49. Lim A, Radujkovic A, Weigand MA, Merle U. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of COVID-19 disease

- severity and indicator of the need for mechanical ventilation, ARDS and mortality. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):50. doi: 10.1186/s13613-021-00836-2
50. Blondonnet R, Audard J, Belville C, Clairefond G, Lutz J, Bouvier D, et al. RAGE inhibition reduces acute lung injury in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):7208. doi: 10.1038/s41598-017-07638-2.
 51. Yerkovich ST, Chang AB, Carroll ML, Petsky HL, Scrivener G, Upham JW. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) is present at high concentrations in the lungs of children and varies with age and the pattern of lung inflammation. *Respirology*. 2012; 17(5):841–846. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02174.x
 52. Kamo T, Tasaka S, Tokuda Y, Suzuki S, Asakura T, Yagi K, et al. Levels of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Patients with Various Inflammatory Lung Diseases. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2016;9(Suppl 1):147-154. doi: 10.4137/CCRPM.S23326
 53. Wu M, Chen Y, Xia H, Wang C, Tan CY, Cai X, et al. Transcriptional and proteomic insights into the host response in fatal COVID-19 cases. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(45):28336-28343. doi: 10.1073/pnas.2018030117
 54. Chen L, Long X, Xu Q, Tan J, Wang G, Cao Y, et al. Elevated serum levels of S100A8/A9 and HMGB1 at hospital admission are correlated with inferior clinical outcomes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(1):992-994. doi: 10.1038/s41423-020-0492-x
 55. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, Perera RAPM, Scott M, Hagan T, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science*. 2020;369(6508):1210-1220. doi: 10.1126/science.abc6261
 56. Aceti A, Margarucci LM, Scaramucci E, Orsini M, Salerno G, Di Sante G, et al. Serum S100B protein as a marker of severity in Covid-19 patients. *Sci Rep*. 2020;10:18665. doi:10.1038/s41598-020-75618-0
 57. Cicco S, Cicco G, Racanelli V, Vacca A. Neutrophil extracellular traps (NETs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs): two potential targets for COVID-19 treatment. *Mediators Inflamm*. 2020; 2020:7527953. doi: 10.1155/2020/7527953
 58. Wei J, Alfajaro MM, DeWeirdt PC, Hanna RE, Lu-Culligan WJ, Cai WL, et al. Genome-wide crispr screens reveal host factors critical for SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2021;184(1):76-91. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.028
 59. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M, Nascimento DC, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020; 217:e20201129. doi: 10.1084/jem.20201129
 60. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res*. 2021;128(9):1323-1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902
 61. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-1448. doi: 10.1126/science.abb2762
 62. Liu CL, Shau WY, Chang CH, Wu CS, Lai MS. Pneumonia risk and use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *J Epidemiol*. 2013;23(5):344–350. doi: 10.2188/jea.JE20120112
 63. Van de Garde EM, Souverein PC, Hak E, Deneer VH, van den Bosch JM, Leufkens HG. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and protection against pneumonia in patients with diabetes. *J Hypertens*. 2007;25(1):235-239. doi: 10.1097/HJH.0b013e328010520a
 64. Li XC & Zhuo JL. Nuclear factor-kappa B as a hormonal intracellular signaling molecule: focus on angiotensin II-induced cardiovascular and renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(1):37–43. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f2903c
 65. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *Brit Med J*. 2012;345:e4260. doi: 10.1136/bmj.e4260
 66. Rojas A, Gonzalez I, Morales MA. SARS-CoV-2-mediated inflammatory response in lungs: should we look at RAGE?. *Inflamm Res*. 2020;69(7):641-643. doi: 10.1007/s00011-020-01353-x
 67. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-1681.
 68. Oczypok EA, Perkins TN, Oury TD. All the “RAGE” in lung disease: The receptor for advanced glycation

- endproducts (RAGE) is a major mediator of pulmonary inflammatory responses. *Paediatr Respir Rev.* 2017;23(1):40-49. doi: 10.1016/j.prrv.2017.03.012
69. Tavares CAM, Avelino-Silva TJ, Benard G, Cardozo FAM, Fernandes JR, et al. ACE2 Expression and Risk Factors for COVID-19 Severity in Patients with Advanced Age. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):701-707. doi: 10.36660/abc.20200487
70. Pinheiro TA, Barcala-Jorge AS, Andrade JMO, Pinheiro TA, Ferreira ECN, Crespo TS, et al. Obesity and malnutrition similarly alter the renin-angiotensin system and inflammation in mice and human adipose. *J Nutr Biochem.* 2017;48(1):74-82. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.06.008
71. Frantz EDC, Giori IG, Machado MV, Magliano DC, Freitas FM, Andrade MSB, et al. High, but not low, exercise volume shifts the balance of renin-angiotensin system toward ACE2/Mas receptor axis in skeletal muscle in obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017;313(4):E473-E482. doi: 10.1152/ajpendo.00078.2017
72. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation.* 2020;142(1):4-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
73. Iannelli A, Favre G, Frey S, Esnault V, Gugenheim J, Bouam S, et al. Obesity and COVID-19: ACE 2, the Missing Tile. *Obes Surg.* 2020;30(11):4615-4617. doi: 10.1007/s11695-020-04734-7