

ANTECEDENTES

Tipos de Glicosilación Proteica, Estructura y Biosíntesis de los N-Glicanos

Glicosilación proteica

La glicosilación proteica es el proceso de adición serial de carbohidratos a una proteína (Voet y col., 2007). Existen varios tipos de glicoproteínas, de las cuales dos son las más abundantes: las N-Glicoproteínas y las O-Glicoproteínas. En las N-Glicoproteínas, el carbohidrato (*N*-acetilglucosamina) se une al grupo amino de la cadena lateral del aminoácido asparagina o glutamina de la proteína (Figura 1). En las O-Glicoproteínas el lugar de unión del carbohidrato (*N*- acetilgalactosamina) (Figura 2), es el grupo hidroxilo de las cadenas laterales de los aminoácidos serina y treonina de la proteína (Murray y col., 2001).

La N-glicosilación es el tipo de glicosilación que será descrito a continuación debido a que la inmunoglobulina G sólo presenta N-oligosacáridos en los sitios conservados de glicosilación. La N-glicosilación de la IgG inicia de modo cotraduccional, es decir, la adición de carbohidratos a la cadena oligosacárida ocurre mientras el polipéptido se sintetiza en los ribosomas. Los pasos exactos del proceso de enlace N- de los oligosacáridos varían con el tipo de glicoproteína y con el conjunto de glucosiltransferasas y glucosidasas de la célula, pero todos los oligosacáridos N-enlazados tienen un pentasacárido nuclear común (Figura 3). A diferencia de los N-oligosacáridos, los oligosacáridos O-enlazados se sintetizan de manera postraduccional, es decir, la adición serial de unidades de monosacáridos inicia cuando la síntesis de la cadena polipeptídica ha finalizado (Opdenakker y col., 1993; Voet y col., 2007) . La

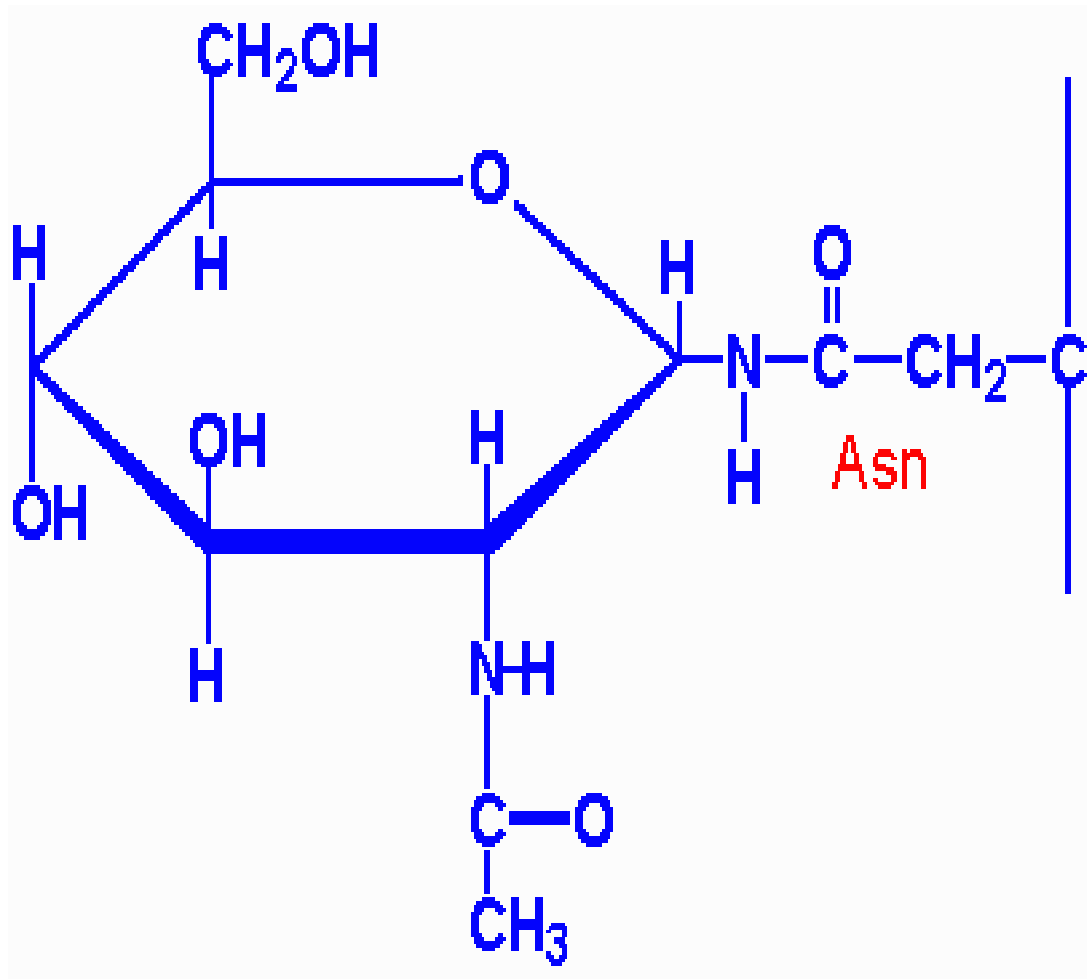


Figura 1. Representación del enlace N-glucosídico.

La unión ocurre entre la *N*-acetilglucosamina y el grupo amino de la cadena lateral del aminoácido asparagina o glutamina de la proteína.

Fuente: Voet y col., 2007.

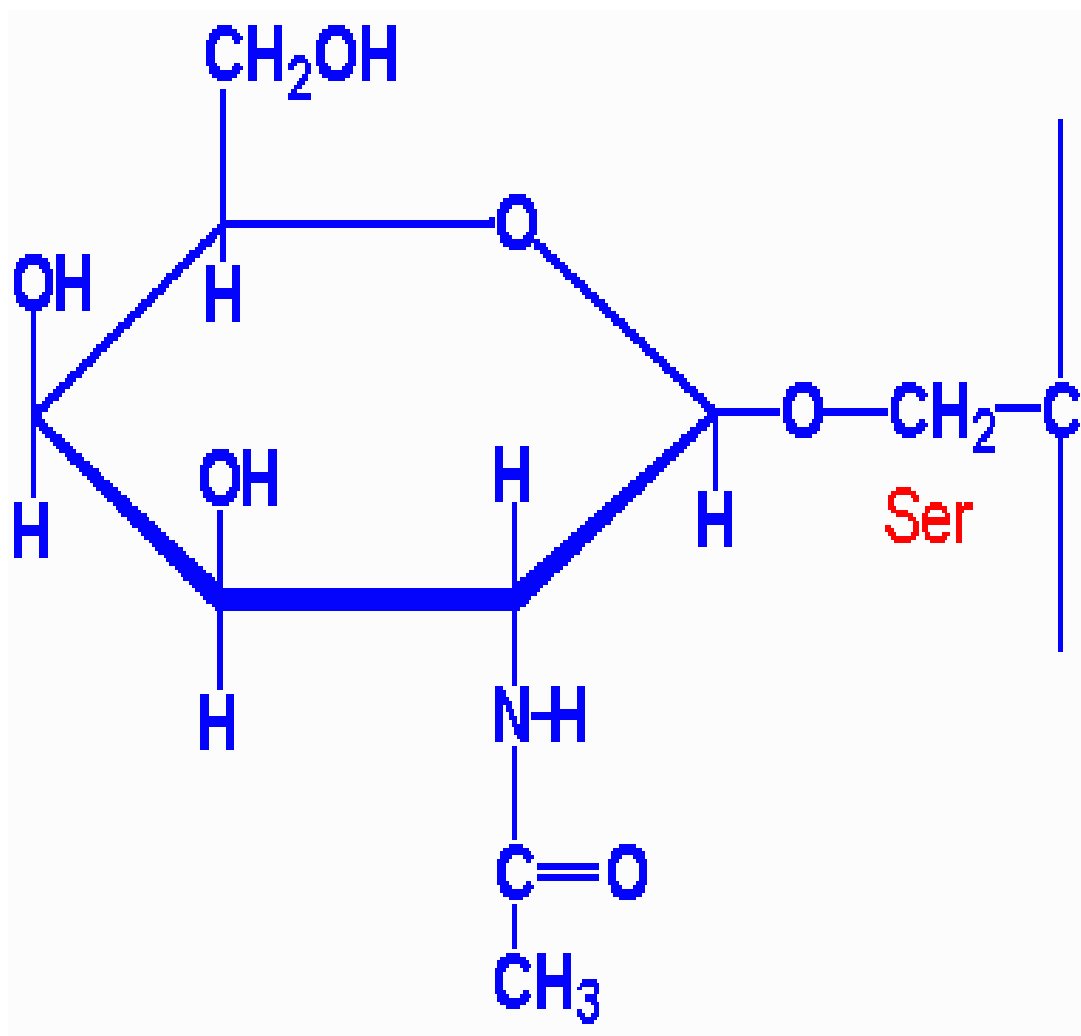


Figura 2. Representación del enlace O-glucosídico.

Este tipo de enlace se da entre la N- acetilgalactosamina y el grupo hidroxilo de las cadenas laterales de los aminoácidos serina o treonina de la proteína.

Fuente: Voet y col., 2007.

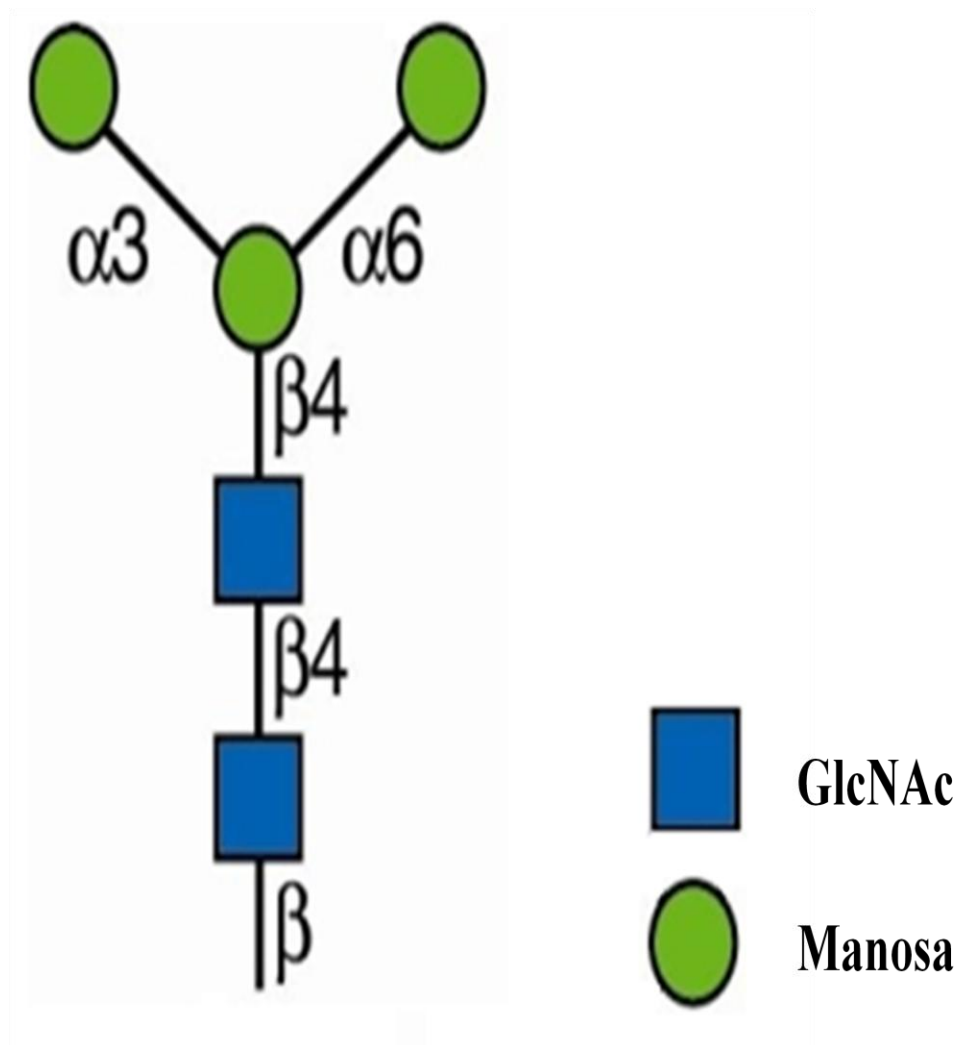


Figura 3. Pentasacárido nuclear común.

El centro quitobiosa forma parte de la estructura oligosacárida de todas las proteínas con N-oligosacáridos. El centro quitobiosa está constituido por dos residuos de GluNAc y tres residuos de manosa.

Fuente: Modificado de Varki y col., 2009.

glicosilación terminal de las N-glicoproteínas también es un proceso postraduccional y las enzimas que participan en la adición y remoción final de carbohidratos terminales, son afectadas por enfermedades crónicas como la diabetes (Vázquez-Moreno y col., 2001). Por lo anterior, es de esperarse que en los pacientes con diabetes no haya modificaciones en la estructura central de los N-oligosacáridos de la IgG sino sólo en la parte terminal de éstos.

Estructura de los N-Glicanos.

Las glicoproteínas con enlaces N- se distinguen por la presencia de uniones del tipo Asn-GlcNAc. Las N-glicoproteínas constituyen la clase principal de glicoproteínas, tanto circulantes como las unidas a membranas. La diferencia entre ellas está dada fundamentalmente por dos elementos: su biosíntesis y la naturaleza de los aminoácidos unidos a la cadena de oligosacáridos (Murray y col., 2001).

Todos los N-glicanos comparten un pentasacárido nuclear común, el $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$, sin embargo difieren en sus ramas externas, las cuales pueden ser muy variadas y complejas. Hasta hoy se han reconocido cuatro grupos de oligosacáridos con enlaces N, sin embargo tres de ellos son los más importantes, dentro de los cuales se encuentran los complejos, los de alto contenido de manosa (oligomanosa) y los híbridos (Figura 4) (Varki y col., 2009).

Por lo general, las glicoproteínas de la clase compleja, poseen residuos terminales de NeuAc y residuos adyacentes de galactosa y de GlcNAc. La mayor parte de los oligosacáridos complejos contienen dos, tres, cuatro, e incluso cinco ramas o antenas, por lo tanto pueden encontrarse estructuras bi, tri tetra y penta antenarias. Los N-glicanos de alto contenido de manosa, únicamente contienen de dos a seis residuos de D-manosa unidos al pentasacárido nuclear común (Varki y col., 2009).

Las moléculas híbridas como su nombre lo indica, poseen características de las dos clases anteriores; sólo poseen residuos de manosa en las uniones $\text{Man}\alpha 1-6$ en uno de los brazos unido al centro quitobiosa (pentasacárido nuclear común) y otros azúcares en uniones $\text{Man}\alpha 1-3$ al otro brazo (Murray y col., 2001).

Biosíntesis de los N-Glicanos

La biosíntesis de los N-glicanos inicia de modo contraduccional (la adición de carbohidratos a la cadena oligosacárida ocurre mientras el polipéptido se sintetiza en los ribosomas). El primer paso en la biosíntesis de N-glicanos ocurre en el retículo endoplásmico rugoso, que inicia con la transferencia de un oligosacárido compuesto por 14 azúcares ($\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$) del dolicol difosfato al residuo de Asn en el polipéptido que se está sintetizando (De Praeter y col., 2000). Antes de su participación en la biosíntesis de glicoproteínas, el dolicol debe fosforilarse para formar dolicol fosfato, en una reacción catalizada por la dolicol cinasa, que emplea ATP como donador de fosfato. En una reacción subsecuente, en la membrana del retículo endoplásmico, se obtiene GlcNAc-dolicoldifosfato, lípido clave que actúa como receptor de otros azúcares en el ensamblaje del oligosacárido-P-Pdolicol; dicha reacción es catalizada por la GlcNAc-P transferasa, a partir de Dol-P y UDP-GlcNAc. De esta manera se concluye la primera etapa en el ensamblaje del oligosacárido (Murray y col., 2001; Varki y col., 2009).

Posteriormente, un segundo residuo de GlcNAc se adiciona al GlcNAc-dolicoldifosfato, utilizando de nuevo UDP-GlcNAc. Una vez que se ha formado el 2-GlcNAc-P-Pdolicol, la cadena oligosacárida aumenta con la adición serial de cinco residuos de manosa, utilizando GDP-manosa como donador. A diferencia de la reacción descrita anteriormente, otros cuatro residuos de manosa se adicionan a la cadena oligosacárida, pero el Dol-P-Man es el que actúa como donador de manosa (el Dol-P-Man se forma de la reacción entre Dol-P y GDP-Man). Por último, se adicionan tres

residuos de glucosa donados por el Dol-P-Glc, el cual se forma de una reacción análoga a la descrita anteriormente, de esta manera el oligosacárido compuesto por 14 azúcares ($\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$) se ha completado para proseguir con el siguiente paso en la síntesis de la glicoproteína (De Praeter y col., 2000). El oligosacárido unido al dolicol-P-P que fue sintetizado, tanto en la superficie citoplasmática, como luminal de las membranas del retículo endoplásmico, es transferido en conjunto, para formar un enlace N-glucosídico con un residuo de Asn de una proteína receptora que emerge de la superficie luminal de la membrana del retículo endoplásmico. La reacción es catalizada por la oligosacárido-transferasa. Para que esta transferencia se lleve a cabo, la Asn debe formar parte de una secuencia aminoacídica o triplete Asn-Xaa-Ser/Thr (donde Xaa puede ser cualquier aminoácido excepto prolina) (Opdenakker y col., 1993). Una vez que el oligosacárido se ha transferido a la proteína, se inicia el procesamiento de la cadena oligosacárida, proceso que dependerá de la proteína que se está sintetizando, sin embargo estas modificaciones a la cadena oligosacárida, se pueden resumir en dos fases: una fase temprana y una tardía.

La fase temprana inicia en el retículo endoplásmico con la remoción de tres residuos de glucosa. El primer residuo es removido por la glucosidasa I y los dos siguientes por acción de la enzima glucosidasa II. Si la glicoproteína que se está sintetizando fuera de la clase de alto contenido en manosa, el proceso terminaría aquí, o bien seguiría hasta la remoción de cuatro residuos de manosa. No obstante lo anterior, para la formación de cadenas complejas, son necesarios los siguientes pasos adicionales. Una vez concluida la remoción de los tres residuos de glucosa, se prosigue con la movilización de cuatro residuos de manosa, mediante al menos dos manosidasas distintas; esto debido a que una actúa en el retículo endoplásmico y la otra en la cisterna cis del aparato de Golgi (Murray y col., 2001).

En la siguiente reacción (en la cisterna medial del aparato de Golgi) un residuo de GlcNAc es adicionado al residuo de manosa del extremo $\text{Man}\alpha 1-3$, mediante la

GlcNAc transferasa. La acción de esta última enzima, da lugar a la remoción de dos residuos más de manosa; de esta manera termina la fase temprana (Murray y col., 2001).

La fase tardía continúa en la cisterna medial del aparato de Golgi, donde se adiciona un segundo GlcNAc al residuo periférico de manosa, al otro extremo de la estructura biantenaria; dicha reacción es catalizada por la enzima GlcNAc transferasa II. Posteriormente las enzimas fucosil, galactosil y sialil transferasas se encargan de la adición de fucosa, galactosa y ácido siálico respectivamente, reacciones que se realizan principalmente en la cisterna trans del aparato de Golgi, terminando así, con la síntesis del glicano (Murray y col., 2001).

Cabe mencionar que las glicoproteínas se movilizan del retículo endoplásmico al aparato de Golgi mediante vesículas, y de igual manera la formación de vesículas de glicoproteínas son necesarias para la movilización entre las tres cisternas del aparato de Golgi (cis, medial y trans) (De Praeter y col., 2000; Murray y col., 2001; Varki y col., 2009) (Figura 5).

Estructura, Glicosilación y Función de la Inmunoglobulina G Sérica Humana

Estructura de la IgG Sérica Humana

Existen cinco tipos de inmunoglobulinas que constituyen el sistema inmune humoral del humano, y la inmunoglobulina G (IgG) es la más abundante, representando el 75 % de las inmunoglobulinas circulantes. La IgG tiene una concentración sérica de 15 a 18 mg/mL. Su masa molecular es de 150 kDa y está compuesta por dos cadenas pesadas H (γ), con una masa individual aproximada de 50 kDa, y dos cadenas ligeras con una masa de 25-26 kDa (L κ o L λ) cada una.

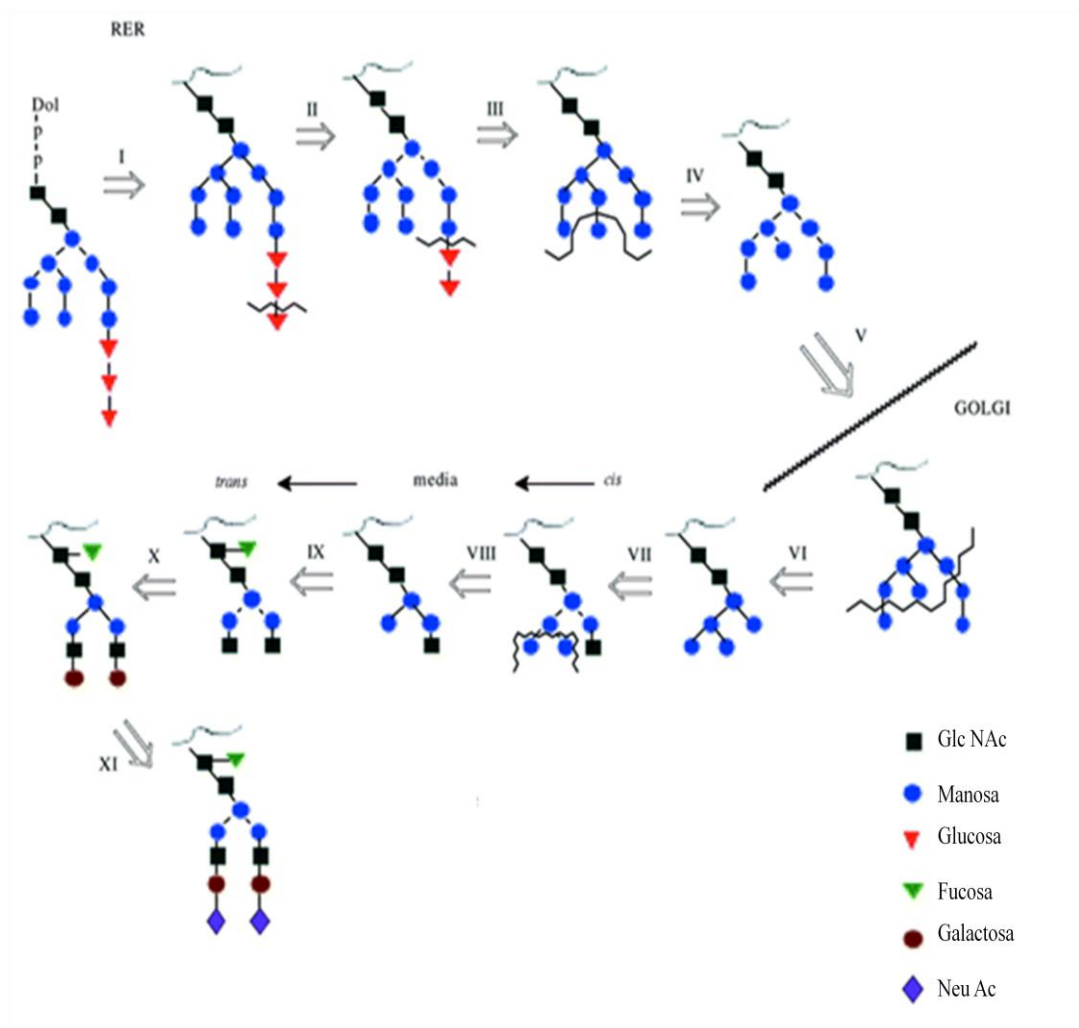


Figura 5. Esquema de la biosíntesis de N- glicanos.

Las reacciones son catalizadas por las siguientes enzimas: **I**, Oligosacárido proteína transferasa; **II**, α - glucosidasa I; **III**, α - glucosidasa II; **IV**, α -1,2 manosidasa del retículo endoplásmico; **V**, α -manosidasa I del retículo endoplásmico; **VI**, N-acetilglucosaminiltransferasa I; **VII**, α -manosidasa II del retículo endoplásmico; **VIII**, N-acetilglucosaminiltransferasa II; **IX**, Fucosiltransferasa; **X**, Galactosiltransferasa y **XI**, Sialiltransferasa.

Fuente: Modificado de Voet y col., 2007

Las cadenas ligeras están unidas covalentemente a las cadenas pesadas, al igual que las cadenas pesadas están unidas entre sí por puentes disulfuro (Arnold y col., 2007; Kobata, 1990; Turner, 1992) (Figura 6).

Existen cuatro isotipos o subclases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4 (Jefferis y col., 1994) (Figura 7). La principal diferencia estructural entre las subclases se ubica en la región de bisagra, la cual es totalmente específica tanto en términos de la cantidad y tipo de aminoácidos, como del número de puentes disulfuro presentes entre las cadenas de cada isotipo. Las proporciones de las cuatro diferentes isoformas de IgG en el torrente sanguíneo son: 60-70% de la subclase IgG1, 20-30% de IgG2, 5-8% de IgG3 y el 1-3% restante corresponde a la clase IgG4. Las IgG1 e IgG3 alcanzan los niveles normales de adulto a los 5-7 años de edad mientras que los niveles de IgG2 e IgG4 aumentan más lentamente, alcanzando los niveles normales de adulto aproximadamente a los 10 años de edad (Wang y Gosh, 2009).

Función de la IgG Sérica Humana

La IgG juega un papel importante en el sistema inmune humoral. Es la principal inmunoglobulina de la respuesta inmune humoral secundaria y, por lo tanto, la inhabilidad de producir anticuerpos de una subclase específica, puede hacer que el individuo sea susceptible a ciertas clases de infecciones pero no a otras. Cada subclase posee una función biológica específica, en respuesta a antígenos específicos. Por ejemplo, las subclases IgG1 e IgG3 actúan contra proteínas tales como las toxinas producidas por las bacterias de la difteria y tétanos, así como contra proteínas virales.

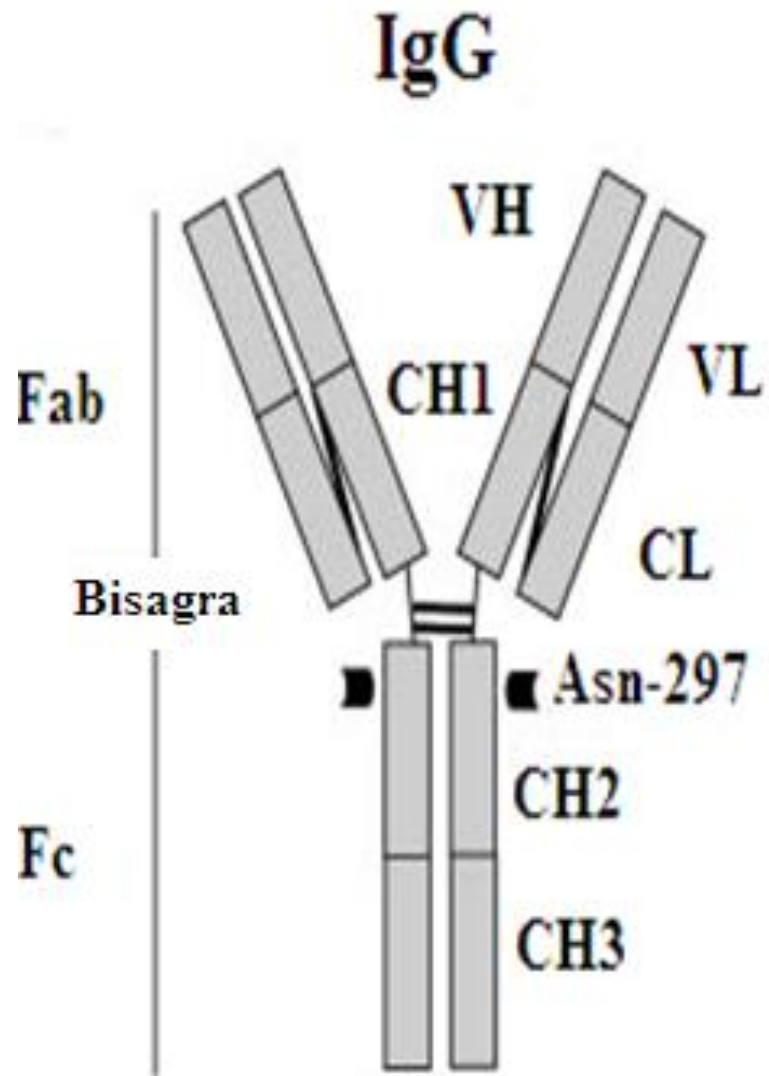


Figura 6. Estructura de la IgG sérica humana.

La IgG está constituida por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Las cadenas ligeras se encuentran unidas covalentemente a las cadenas pesadas por puentes disulfuro.

Fuente: Modificada de Arnold y col., 2005.

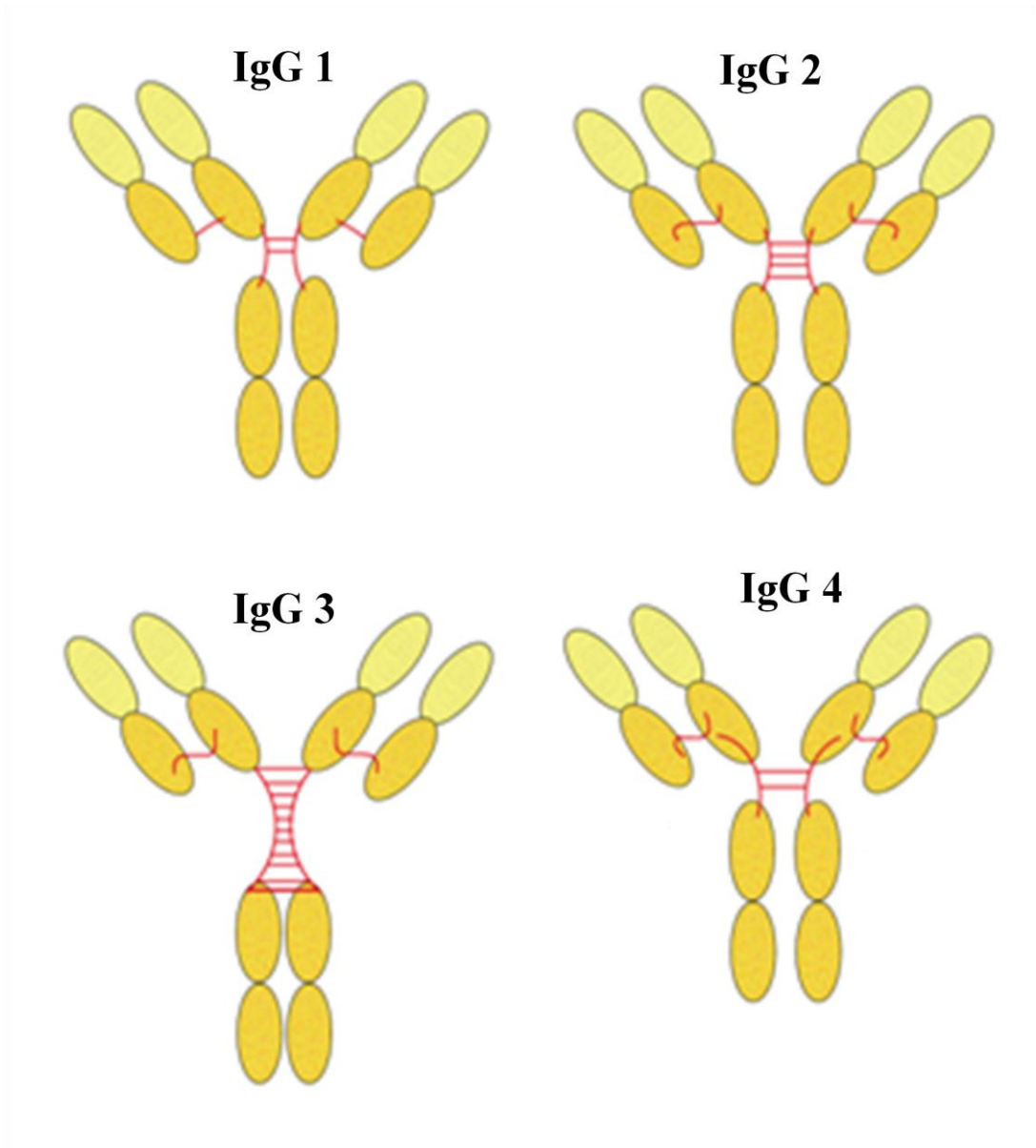


Figura 7. Isotipos o subclases de IgG.

La principal diferencia estructural entre las subclases IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 se ubica en la región bisagra, la cual es totalmente distinta en términos de la cantidad y tipo de aminoácidos.

Fuente: http://img.medscape.com/pi/emed/ckb/allergy_immunology

En contraste, la IgG2 actúa contra la cápsula de polisacáridos de algunas bacterias patógenas como neumococo y *Haemophilus influenzae*; la habilidad de producir anticuerpos a subclase IgG2, se desarrolla más lentamente que la habilidad de producir anticuerpos contra proteínas (Wang y Gosh, 2009).

Glicosilación Normal de la IgG Sérica Humana y su Importancia Biológica

La IgG es una glicoproteína que posee dos sitios conservados de N-glicosilación para la unión de oligosacáridos biantenarios complejos a la Asn-297 del dominio constante CH2 de las cadenas pesadas (Figura 8) (Bond y col., 1993; Byrne y col., 2007; Kobata, 1990; Scallon y col., 2007; Wuhrer y col., 2008). Se pueden encontrar cadenas oligosacáridas adicionales en el fragmento Fab de las cadenas ligeras y pesadas, pero no son sitios conservados de glicosilación, sino la consecuencia de los cambios en la secuencia aminoacídica de la región variable que a su vez determinan la variación profunda en la cantidad y la ubicación de los oligosacáridos asociados a la región Fab, aún entre las poblaciones de moléculas que constituyen una misma subclase de inmunoglobulina (Mimura y col., 2007; Raju, 2008).

La microheterogeneidad estructural del oligosacárido biantenario complejo de la IgG se expresa por las diferencias cuali y cuantitativas en el contenido de los residuos de monosacáridos terminales, tales como el ácido siálico, galactosa, fucosa y GlcNAc (Hajdukovic-Dragojlovc y col., 1997). Los glicanos presentes en las inmunoglobulinas juegan un papel muy importante con respecto a su funcionalidad. Su importancia radica en que juegan un rol estructural crucial que incluye: mantener la solubilidad y conformación de la proteína, facilitando el transporte subcelular, secreción, sistema de aclaramiento y el mantenimiento de las funciones efectoras (Arnold y col., 2007; Opdenakker y col., 1993). Así mismo, el glicano ayuda a mantener la estructura cuaternaria y la estabilidad del Fc, así como a proporcionar epítopos para la unión de lectinas (Arnold y col., 2007).

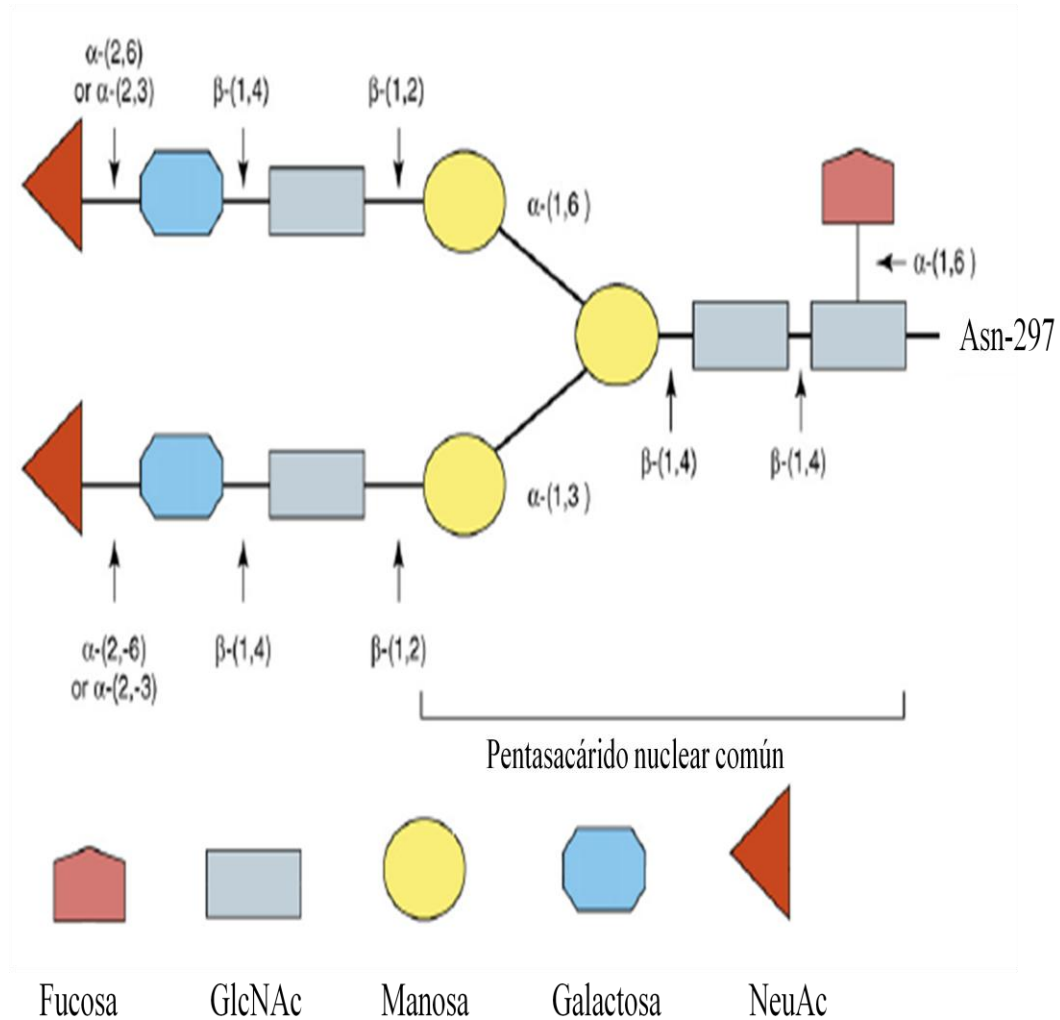


Figura 8. Estructura del oligosacárido biantenario complejo presente en la IgG humana.

El oligosacárido se encuentra unido al residuo de Asn-297 de cada cadena pesada de la proteína. En la figura se observa al NeuAc como residuo terminal de ambas antenas, sin embargo la presencia de NeuAc es poco frecuente.

Fuente: Modificado de Byrne y col., 2007.

Los estudios con cristalografía de rayos X, sugieren que la IgG puede mostrar distintas estructuras oligosacáridas en sus dos sitios conservados de N-glicosilación. Así, los glicanos ubicados en la Asn-297 se agrupan en una gran familia de 32 glicanos que puede dividirse en tres clases: IgG-G0, IgG-G1 e IgG-G2 (Arnold y col., 2007; Jefferis y col., 1990) (Figura 9). La clase IgG-0 o agalactosilada representa el 35% de los glicanos; se caracteriza por no contener residuos de galactosa en ninguna de sus antenas, por lo tanto, ambos brazos terminan en GlcNAc; aparentemente, los niveles séricos de IgG-0 incrementan después de los 25 años de edad. Por otra parte, la clase IgG-G1 representa el 35% de los glicanos que poseen un residuo de galactosa en una de sus antenas, de esta manera quedan expuestos los residuos de GlcNAc en un brazo y de galactosa en el otro brazo (Butler y col., 2003). En las glicofomas de la clase IgG-G2, que constituye el 16% de los glicanos de la IgG, ambos brazos del oligosacárido terminan en residuos de galactosa. Las glicofomas IgG-G1 e IgG-G2, frecuentemente están sialiladas (tienen un residuo de ácido siálico terminal ligado a cada una de las galactosas terminales) (Figura 10) constituyendo el 14% de las glicofomas remanentes (Arnold y col., 2007; Butler y col., 2003; Shields y col., 2002).

El ácido siálico puede estar ligado covalentemente a la galactosa por uniones predominantemente α 2-6, aunque también puede haberlas de tipo α 2-3 (Parekh y col., 1988). Sin embargo, es importante destacar que el proceso de incorporación de ácido siálico durante el proceso de glicosilación postraducciona de los oligosacáridos N-ligados a la Asn 297 de la IgG es altamente ineficiente. Esto es debido fundamentalmente a que los oligosacáridos se localizan en el espacio intersticial entre los dominios constantes CH2 de las cadenas pesadas, una cavidad relativamente hidrofóbica que limita la acción de las enzimas galactosiltransferasa y sialiltransferasa, que catalizan la incorporación de la galactosa y del ácido siálico al oligosacárido en construcción, respectivamente (Arnold y col., 2007; Dwek, 1995).

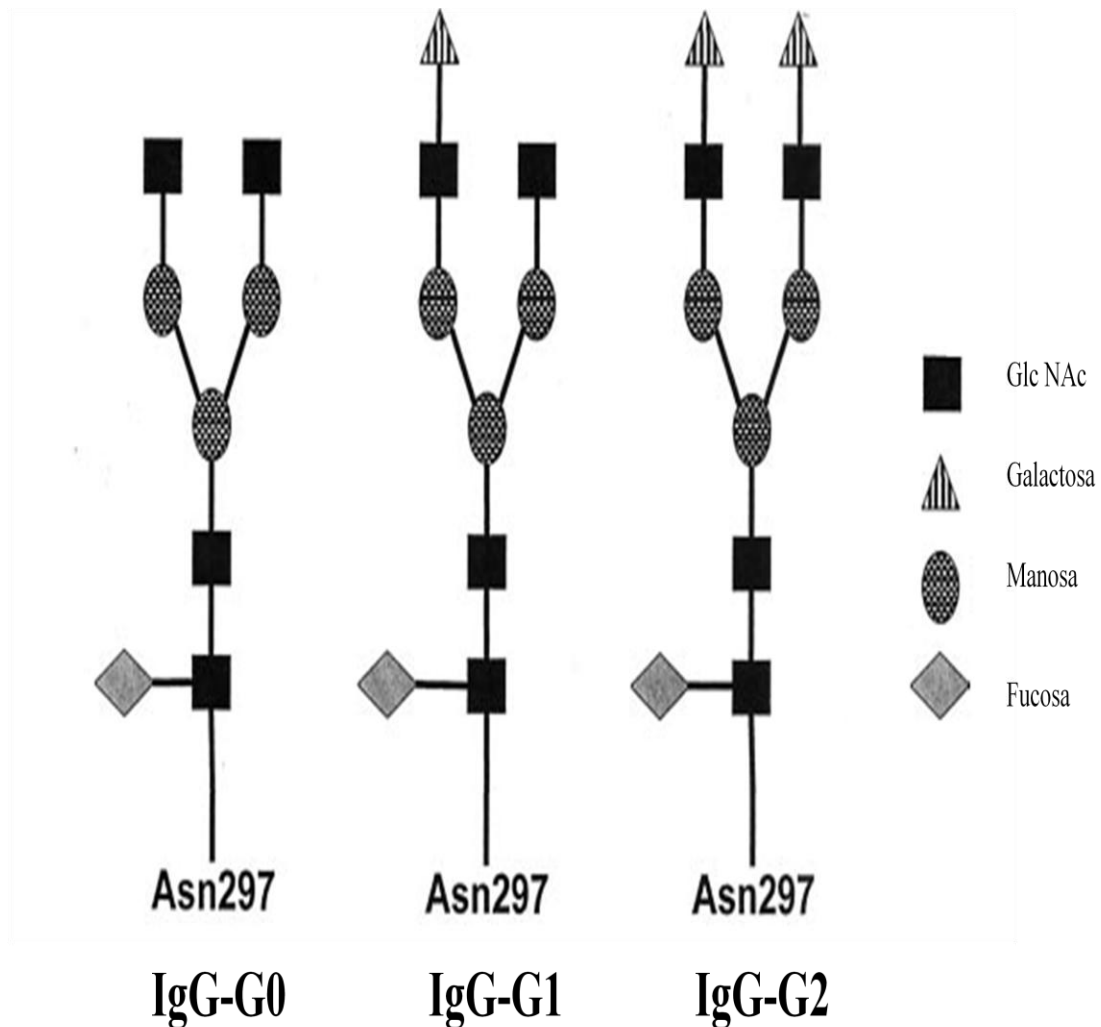


Figura 9. Principales glicoformas de la IgG.

Son tres las glicoformas principales de la IgG; la IgG-0, IgG-G1 y la IgG-2. La clase IgG-0, se caracteriza por no contener residuos de galactosa en ninguna de sus antenas, la glicoforma IgG-G1, posee un residuo de galactosa en una de sus antenas, mientras que la IgG-G2, posee residuos de galactosa en ambos brazos del oligosacárido.

Fuente: Modificado de Shields y col., 2002.

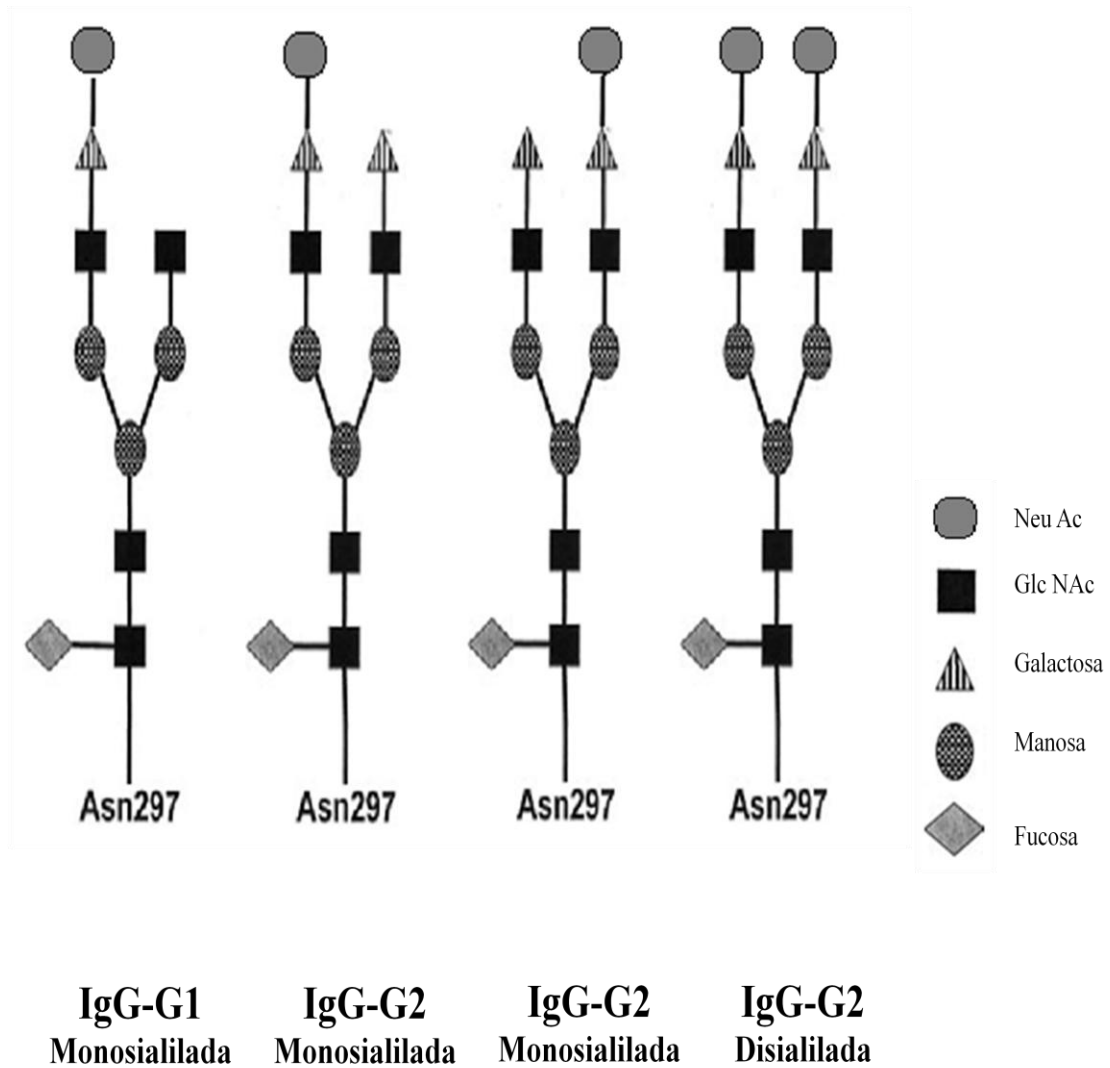


Figura 10. Glicoformas sialiladas de la IgG.

Las glicoformas IgG-G1 e IgG-G2, presentan variaciones estructurales debido al número de residuos de ácido siálico terminales y al tipo de unión con la galactosa, que puede ser α -2-3 ó α -2-6, siendo el último el enlace predominante.

Fuente: Modificado de Shields y col., 2002.

Alteraciones en la Glicosilación Terminal de la IgG en Enfermedades Crónico-Degenerativas

La estructura final de los N-oligosacáridos de la IgG no sólo es limitada por su ubicación intramolecular en los sitios conservados de glicosilación; también se ha documentado que el glicano de la IgG sufre variaciones fisiológicas asociadas con la edad y el embarazo (Rademacher y col., 1994). Además, algunas enfermedades crónico degenerativas como la artritis reumatoide (RA) y la osteoartritis (Wuhrer y col., 2008) influyen importantemente en la estructura final de los N-oligosacáridos de la IgG. En la artritis reumatoide, el contenido de galactosa de la IgG disminuye considerablemente predominando la glicofoma G0 (Bond y col., 1993; Pasek y col., 2006; Sumar y col., 1990). La glicosilación de la proteína influye básicamente en su función efectora, en la unión a los receptores de IgG ubicados en macrófagos y en linfocitos, en la activación de la vía del complemento, en el reconocimiento del receptor Fc y en la citotoxicidad mediada por células. Por lo tanto, es muy probable que la alteración en la glicosilación de la IgG pueda estar asociada con la patogénesis de las enfermedades antes citadas (Bond y col., 1993; Shields y col., 2002; Sumar y col., 1991). Al respecto, hay evidencias de que la abundancia de glicofomas G0 en la IgG esté vinculada con la activación de la vía del complemento mediada por la lectina unidora de manosas (MBL), lo que conlleva a la inflamación en las articulaciones. Esto es debido a la interacción directa del oligosacárido agalactosilado con proteínas afines a carbohidratos como la MBL (Arnold y col., 2007; Malhotra y col., 1995; Nimmerjahn y col., 2007; Rudd y col., 2001; Wuhrer y col., 2008).

En la DM2 también se han observado alteraciones en la cadena oligosacárida de otra glicoproteína del sistema inmune, la inmunoglobulina A1 (IgA1). Tales cambios podrían ayudar a explicar parcialmente la participación patogénica de la IgA1 en complicaciones como la nefropatía diabética (enfermedad definida como, la dominancia y codominancia de la IgA, para formar complejos inmunes de IgA en el mesangio

glomerular) y a la autoagregación de la IgA1 (Emancipator y col., 1999; Homma y col., 2006; Jennette, 1988; Suzuki y col., 2008). Diversos estudios han demostrado que la inusual sialilación de la IgA1, posiblemente afecta el aclaramiento de la IgA1 polimérica, por lo tanto, el incremento sérico de la proteína podría ser originado por el aclaramiento ineficaz de la IgA1, en vez del aumento en la tasa de síntesis de la proteína (Vázquez-Moreno y col., 2001). En el 2001, Vázquez-Moreno y col, reportaron que la IgA1 macromolecular de pacientes con diabetes mellitus, se encontraba hipersialidada, y que éste podría ser un factor por el cual la IgA1 se encuentra; los asialoreceptores remueven de circulación a todas las asialoglicoproteínas para su posterior degradación a aminoácidos y el reciclaje de los carbohidratos de los oligosacáridos (Ashwell y Harford, 1982; Spiess, 1990). Sin embargo, aún es necesaria la caracterización de otras inmunoglobulinas para poder explicar fenómenos que aún no tienen explicación, como la elevada susceptibilidad y el escaso control de las infecciones en los pacientes diabéticos (Geerlings y Hoepelman, 1999).

También en el caso de la nefropatía por IgA, la enfermedad renal de mayor prevalencia mundial (Gharavi y col., 2011; Narayan y col., 2011), se han demostrado cambios en el contenido de ácido siálico terminal de la IgA (Mestecky y col., 2008). Sin embargo, en el caso de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la enfermedad plurimetabólica, crónica y degenerativa, de mayor prevalencia y mayor impacto negativo sobre la morbimortalidad de los adultos a escala mundial (Shaw y col., 2010), la caracterización de la glicosilación de las inmunoglobulinas séricas está en una etapa incipiente. Aunque se han demostrado cambios en la glicosilación terminal de la IgA1 sérica polimérica, que podrían estar vinculados con el aumento de la IgA en un porcentaje importante de pacientes con DM2, (Vázquez-Moreno y col., 2001) la glicosilación terminal de la IgG, la inmunoglobulina sérica más abundante, no ha sido analizada en pacientes con DM2 a pesar de que este enfoque de investigación representa una opción para estudiar la susceptibilidad a las infecciones recurrentes de este grupo de pacientes.

Alteraciones en la Función del Sistema Inmune de los Pacientes Diabéticos

Los mecanismos patogénicos por los que los pacientes con DM2 presentan una susceptibilidad elevada a las infecciones (Andreasen y col., 2010; Deresinski, 1995; Papanas y col., 2010) se conocen sólo parcialmente, pero parecen involucrar un conjunto de fenómenos que actúan de forma sinérgica. Se ha especulado acerca de la posibilidad de que la DM2 y sus complicaciones sean el resultado de la expresión patológica del sistema inmune innato en las células hipotalámicas, así como en los adipocitos viscerales, las células pancreáticas y el endotelio vascular (De Souza y col., 2005), pero esta hipótesis es sólo el principio de un largo camino que explorar (Kohn y col., 2005), el incremento en la adherencia de los microorganismos a las células de los pacientes diabéticos también parece ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de las infecciones, así como la presencia de complicaciones vasculares y nerviosas que determinan un elevado número de intervenciones médicas en este grupo de pacientes (Abrass, 1991; Geerlings y Hoepelman, 1999; Pickup, 2004).

La respuesta normal frente a infecciones bacterianas, requiere de la producción adecuada de anticuerpos, una buena función fagocítica y una adecuada muerte intracelular de leucocitos polimorfonucleares y monocitos (Abrass, 1991). Sin embargo, en los pacientes con diabetes los niveles circulantes de los monocitos se encuentran reducidos en comparación con sujetos control (Geisler y col., 1982; Huseynova y col., 2010). A escala experimental, se ha observado que el bajo número de monocitos, aunado a la reducción en el número de linfocitos contribuye a la deficiente respuesta de los anticuerpos (Ishibashi y col., 1980). El resultado de las anomalías, tanto en la respuesta humoral como en la inmunidad mediada por células, parece traer consigo el incremento en la frecuencia de infecciones bacterianas y fúngicas que se presentan en sujetos diabéticos (Abrass, 1991). Asimismo, se ha demostrado que la producción de anticuerpos con baja afinidad antigénica está asociada a la escasa capacidad para

neutralizar antígenos y a la tendencia a la formación de complejos inmunes en circulación. En un estudio con ratas diabéticas, se encontró relación entre la elevación de los niveles de complejos inmunes, la acumulación glomerular progresiva de IgG y el aceleramiento de la glomeruloesclerosis (Abrass y col., 1983).

Otras alteraciones en la respuesta inmune involucran a la IgG, la principal inmunoglobulina de la respuesta inmune secundaria, fundamental para la activación del complemento. Se ha demostrado, que las alteraciones en la glicosilación de esta glicoproteína, favorecen la unión de la IgG a la MBL (lectina unidora de manosas) desencadenando la vía del complemento (Arnold y col., 2005). La MBL posee una estructura muy similar a la del componente C1q del complemento, que inicia la vía clásica del complemento. En el torrente circulatorio, la MBL se une a los azúcares terminales de las glicoproteínas que poseen grupos hidroxilos en el carbono 3 y carbono 4 del anillo piranosa del plano ecuatorial de carbohidratos tales como manosa, fucosa y GlcNAc. Esta especificidad le permite a la MBL unirse a las superficies de los microorganismos patógenos, pero no a los glicanos de glicoproteínas humanas, las cuales generalmente terminan en galactosa y ácido siálico. Por estas razones, la desilalilación y pérdida de galactosa de la estructura oligosacárida de la IgG, podría desencadenar la activación alterna inapropiada del complemento (Arnold y col., 2006). Con base en los anteriores argumentos, el objetivo de este trabajo fue el de determinar las diferencias en la glicosilación terminal de la IgG de un grupo de pacientes con DM2 con relación a la glicosilación de la IgG purificada del suero de personas euglicémicas aparentemente sanas.