



## **RELAÇÃO DOS PRODUTOS DA GLICAÇÃO AVANÇADA COM O COLÁGENO TIPO I**

## **RELATIONSHIP OF ADVANCED GLYCATION PRODUCTS WITH TYPE I COLLAGEN**

*Daniele de Freitas<sup>1</sup>, Paulo Roberto Worfel<sup>2</sup>*

### **Resumo**

Os produtos da glicação avançada estão envolvidos em diversas patologias, além de estar relacionados com o desenvolvimento das complicações do Diabetes Mellitus, pois é em picos de glicemia que ocorre glicação em maior quantidade, de maneira exógena, através da alimentação, são ingeridos intermediários da glicação, que no organismo se transformam nos produtos da glicação avançada (AGEs). Entretanto, essa reação também ocorre de forma espontânea no corpo, de maneira endógena. A reação de Maillard consiste na ligação de um açúcar redutor a um grupo amino livre de determinadas moléculas, sendo as proteínas as mais afetadas, sendo assim, existe uma relação dos produtos da glicação avançada com o colágeno tipo I, por ser uma proteína presente em grandes quantidades no organismo. O metilglioxal (MGO) é um intermediário da glicólise 50.000 mais reativo que a glicose, sendo o principal precursor da formação de AGEs, esses produtos atuam não somente pela interação com proteínas, mas por meio de receptores específicos, presentes em diversos tecidos do corpo, a ligação dos produtos da glicação avançada com o receptor desencadeia uma sequência de reações e diferentes vias de sinalização em diversas células, desencadeando, inflamação e estresse oxidativo, existem um outro grupo de receptores de superfície celular que regulam a expressão do receptor de produtos da glicação avançada (RAGE), como o AGER1, que inibe a sinalização do RAGE e bloqueia o estresse oxidativo, entretanto, a atividade desse receptor diminuiu com o envelhecimento, os AGEs também atuam de maneira inespecíficas, podendo estar relacionado com modificações mal adaptativas da membrana extracelular, levando a célula a apoptose, aumento da permeabilidade, mal adaptações a resposta imune, crescimento celular e outros danos que serão descritos.

*Palavras-chave:* Envelhecimento da pele. Produtos finais da glicação avançada. Colágeno.

### **Abstract**

*Advanced glycation products are involved in several pathologies, in addition to being related to the development of complications of Diabetes Mellitus, as it is in blood glucose peaks that glycation occurs in greater quantities, exogenously, through food, glycation intermediates are ingested, which in the body are transformed into advanced glycation products (AGEs). However, this reaction also occurs spontaneously in the body, endogenously. The Maillard reaction consists of binding a reducing sugar to a free amino group of certain molecules, with proteins being the most affected. large amounts in the body. Methylglyoxal (MGO) is an intermediate of glycolysis 50,000 more reactive than glucose, being the main precursor of the formation of AGEs, these products act not only by interacting with proteins, but through specific receptors, present in various tissues of the body, the binding of advanced glycation products with the receptor triggers a sequence of reactions and different signaling pathways in different cells, triggering inflammation and oxidative stress, there is another group of cell surface receptors that regulate the expression of the receptor of glycation products (RAGE), such as AGER1, which inhibits RAGE signaling and blocks oxidative stress., leading the cell to apoptosis, increased permeability, maladaptations to the immune response, cell growth and other damage that will be described.*

*Keywords:* Skin aging. Advanced Glycation End Products. Collagen.

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: danielereitas985@gmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: paulo.worfel@utp.br



## 1 Introdução

A preocupação com o envelhecimento é um dos temas atuais e a busca por retardá-lo cresce principalmente entre as mulheres. A pele é o maior órgão do corpo sendo constituída pela epiderme, derme e hipoderme, e o colágeno representa 70% das proteínas totais da pele, sendo o colágeno tipo I o mais abundante.

O processo de envelhecimento cutâneo é um declínio das funções fisiológicas do tecido, irreversível, progressivo e dinâmico que ocorre na estrutura dérmica e epidérmica. É influenciado pela genética, estilo de vida e fatores ambientais. Portanto, hábitos de vida com uma alimentação imprópria, rica em carboidratos e gorduras, tem influência direta no envelhecimento cutâneo, através da glicação, uma reação não enzimática, onde a glicose se liga às proteínas de vida longa, formando os produtos da glicação avançada, mudando a estrutura do colágeno e de outras proteínas, que acabam por perder sua função.

O objetivo deste trabalho é esclarecer a maneira como a glicação influencia nas fibras de colágeno e os mecanismos que permitem que ela ocorra.

## 2 Metodologia

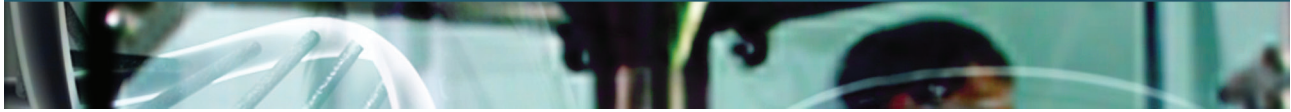
Esta revisão de literatura foi alicerçada em artigos científicos selecionados em plataformas confiáveis, no ano de 2022 a 2023, nas bases de dados científicos: PUBMED e GOOGLE ACADÊMICO. Foram utilizados artigos científicos, pesquisas, e um trabalho de conclusão de curso, priorizando os artigos entre 2013 a 2023. A pesquisa bibliográfica foi realizada no período de agosto de 2022 a junho de 2023, com as seguintes palavras-chave: “Skin aging”, “Advanced Glycation End Products”, “Collagen”.

## 3 Discussão

Em 1912 o químico francês Louis-Camille Maillard descreveu a forma como a ligação de um açúcar a determinadas proteínas, pode gerar mudanças em sua conformação, sendo através da glicação exógena que os alimentos adquirem aroma e cor quando submetidos ao cozimento. Outros cientistas como Amadori em 1920 e Hodge em 1950, também estudaram as reações de Maillard e, em 1955, foi descoberta a glicação da hemoglobina, uma glicação endógena que altera a molécula quando ocorre exposição ao açúcar no sangue, provando que a reação de Maillard, também ocorre no corpo humano (FOURNET *et al.*, 2018).

Por tanto, a reação de Maillard, também chamada de glicação, gera, através de reações não catalisadas por enzimas, os produtos da glicação (SERBAN *et al.*, 2016).

A glicação ocorre de forma espontânea no corpo, é cumulativa e irreversível, não ocorre por ação enzimática, o carboidrato reage com uma proteína através de uma ligação entre um grupo amino livre da molécula.



A glicação exógena é o resultado de uma ligação covalente entre um grupo carbonila de um açúcar redutor (aldos ou cetose) e um grupo amino livre. Através de uma reação reversível, a glicação exógena forma um base de Schiff após a liberação de uma molécula de água (FOURNET *et al.* 2018, p.881).

A partir de aldoses e cetoses, são formados os produtos de Amadori e Heyns-Carson, respectivamente, onde, por sua vez são quebrados através da reação de retroaldol, formando composto carbonílicos e aldeídos que reagem com outro grupo amido e são conhecidos como intermediários da glicação, portanto produtos reativos (FOURNET *et al.*, 2018).

Para SERBAN *et al.*, (2016) a reação de Maillard é iniciada por um grupo aldeído de açúcares redutores no restante do grupo amino livre de proteínas, originando uma base de Schiff, que é naturalmente convertida em um composto de Amadori. Posteriormente os produtos precoces de glicação passam por oxidações, condensações, rearranjos e desidratação, formando produtos de conformação heterogênea, denominados, produtos de glicação avançada (AGEs) (figura 1).

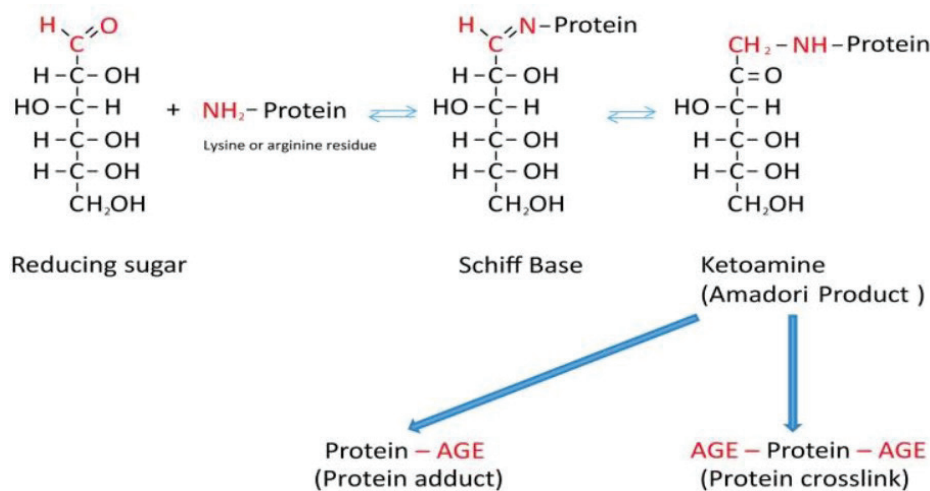


Figura 1: Esquema da Reação de Maillard. Grupo carbonila reativo do açúcar redutor reagindo com grupo amido livre de uma proteína, formando uma base de Schiff reversível. O rearranjo forma um produto de Amadori mais estável. São formados os produtos da glicação, irreversíveis. Fonte: Gkogkolou P, Böhm M., p.260, 2012.

Os produtos intermediários causam estresse carbonílico, que agravam o estresse oxidativo e a inflamação. A oxidação de açúcares e lipídeos, formam compostos dicarbonílicos intermediários fortemente reativos, os subprodutos gerados a partir da autooxidação da glicose e intermediários da glicólise produzem glicoxal e metilglicoxal (MGO), que reagindo com aminoácidos formam os AGEs. MGO é o principal precursor da produção de AGEs, e a sua concentração no plasma é 25.000 vezes menor que a da glicose, entretanto, MGO é 50.000 mais reativo, em relação à capacidade glicação de biomoléculas, reagindo essencialmente com resíduos de arginina em proteínas, sendo assim, a disfunção proteica é maior observada na presença de MGO (MORCELI, 2022).



Vários relatos demonstram que os compostos carbonílicos estão associados à patogênese de outras doenças além do diabetes, como a esquizofrenia, que apresenta alta pentosidina plasmática e baixo piridoxal sérico, responsável por destoxificar compostos carbonílicos reativos, além disso, no colágeno ósseo, há formação de AGEs e ligação cruzada não enzimáticas, deterioram a ductilidade, resistência óssea e as propriedades pós-rendimento. A alteração do colágeno está correlacionada em pacientes de diálise, a distúrbios do metabolismo ósseo, visto que a pentosidina no colágeno ósseo e tem seus níveis altamente elevados em pacientes em diálise, além do que, está associada a baixa taxa de deposição mineral, volume ósseo e formação óssea (KINOSHITA *et al.*, 2019).

Esses estudos evidenciam que a formação dos AGEs além de ocorrer a partir da glicose e outros compostos, como os compostos carbonílicos, produzidos pela via Embden-Meyerhof, também são produzidos pela oxidação lipídica, inflamação, seguida de uma rápida reação com proteínas (KINOSHITA *et al.*, 2019).

A glicose é o açúcar redutor mais abundante no corpo e os grupos aminos livres exercem maior função, principalmente os aminoácidos arginina e lisina, presentes em proteínas. Os produtos da glicação avançada (AGEs) também têm papel fundamental em algumas patologias, como o diabetes, em especial o diabetes tipo 1, onde a glicação é aumentada, visto que há uma insuficiência nas células beta pancreáticas e conseqüentemente, um aumento da glicemia. Já no diabetes tipo 2 ocorre hiperglicemia decorrente da resistência à insulina, com isso a reação de glicação é acelerada, o que contribui para as diversas complicações do diabetes mellitus. Em indivíduos com insuficiência renal ou diabetes as moléculas de carbonila se acumulam no organismo (FOURNET *et al.*, 2018).

O acúmulo de macromoléculas glicadas está relacionado aos danos teciduais, associado ao envelhecimento e doenças da idade, sendo os produtos da glicação avançada que podem se acumular em tecidos como coração, artérias e os olhos, N-(Carboximetil)-lisina (CEL), pentosidina e N-(Carboxietil)-lisina (CEL) (MARKIEWICZ *et al.*, 2022).

O envelhecimento acontece de forma natural e é caracterizado pela perda progressiva na função fisiológica de tecidos e células do corpo, junto com os danos associados a este processo e se manifesta entre outros sinais, o aparecimento de rugas finas, alterações de pigmentação tardias e perda da elasticidade (Farrar, 2016).

### 3.1 Pele e AGEs

A pele é formada por duas barreiras que proporcionam proteção, resistência mecânica e elasticidade, a camada mais externa é formada principalmente por queratinócitos, enquanto na camada mais interna, existe um predomínio de fibroblastos dérmicos, colágeno e elastina. O acúmulo dos produtos da glicação avançada, interferem nas propriedades biológicas e físicas da elastina e do colágeno, causando danos na remodelação da matriz extracelular (MEC) e estrutura da derme, provocando danos no processo de angiogênese, cicatrização de feridas e propensão à lesão mecânica. A perda expressiva da elasticidade do tecido conjuntivo e o aumento da rigidez,

está relacionada às reações químicas que ocorrem com o acúmulo de AGEs na MEC. A expressão da ativação das vias do estresse oxidativo e inflamatório, aumentam quando há acúmulo dos produtos glicados, devido à redução da ação enzimática que deveria neutralizá-los. Na pele e em tecidos envelhecidos, os AGEs mais envolvidos na glicação de proteínas e alterações celulares são a pentosidina e a *N*<sup>ε</sup>-(Carboximetil) lisina (LMC), que podem modificar de forma permanente as fibras elásticas e as moléculas de colágeno, que por sua vez, diminui seu *turnover*, a interação com as células, bem como tem sua remodelação e a reticulação intermolecular, prejudicadas. As modificações causadas pelo AGEs na epiderme incluem alterações na homeostase e na estrutura (MARKIEWICZ *et al.*, 2022).

A formação dos AGEs ocorre intra e extracelularmente e seus alvos podem ser, lipídios, ácidos nucleicos e proteínas. Além disso, os produtos da glicação avançada modificam interações entre proteína-DNA, proteína-proteína, enzima-substrato, modulação epigenética, regulação do DNA e várias outras funções fisiológicas do organismo; ainda ativam vias moleculares através da comunicação com seus receptores, relacionando-se com a resposta imune, expressão genica, proliferação celular e inflamação (GKOGKOLOU e BOHM, 2012).

Outro fator que está relacionado ao acúmulo dos AGEs no organismo é a exposição ao sol, por isso os locais de elastose solar apresentam maior quantidade de AGEs, o que demonstra que a irradiação UV pode acelerar a formação dos produtos finais da glicação avançada (GKOGKOLOU e BOHM, 2012) (figura 2).

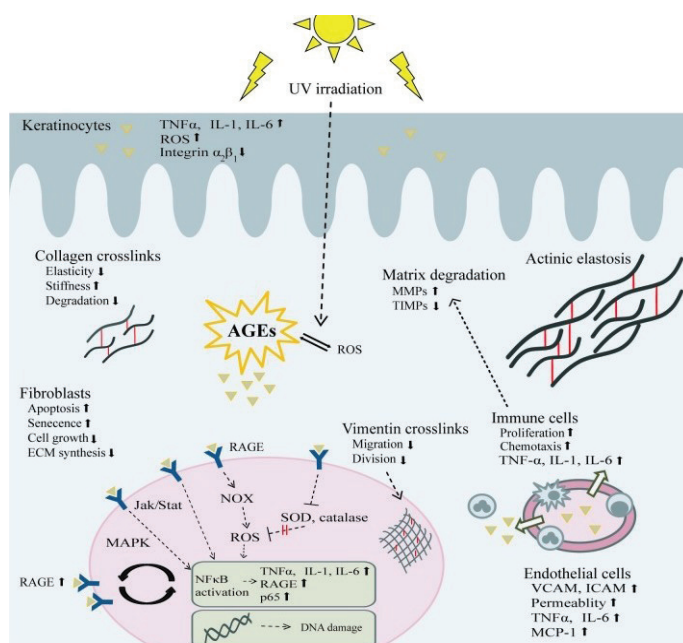


Figura 2: Os efeitos dos AGEs na pele. Sendo formados de maneira intracelular e extracelular. Podendo reagir com lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, na maioria das células da pele, além de proteínas intracelulares e extracelulares. Diminuem a proliferação celular, induzem o estresse oxidativo e mediadores pró-inflamatórios, aumentam a apoptose e a senescência. Contribuem, de maneira geral, para o envelhecimento da pele. Fonte: Gkogkolou P., Böhm M., p.263, 2012.



De acordo com o estudo de NGUYEN e KATTA, (2015) a carboxi metil lisina (LMC) modifica a elastina que é encontrada em maior quantidade na elastose, já na pele protegida do sol, quase não está presente. Considera que os raios ultravioletas, através da produção de radicais como, hidroxila, ânion superóxido e peróxido de hidrogênio, induz o estresse oxidativo, além de mediar e acelerar a produção dos AGEs, ou no mínimo, aumentar a sensibilidade celular para estímulos externo. Os produtos da glicação avançada são compostos altamente reativos e durante a formação do estresse oxidativo, podem doar elétrons, ao mesmo tempo em que o sistema enzimático que destrói o estresse oxidativo, decai, isso acontece durante a evolução do envelhecimento, essas particularidades, levam a um ciclo de repetição durante a produção dos AGEs em situações de exposição aos raios UV.

O estudo de MARKIEWICZ *et al.*, 2022, avaliou em modelos de pele 3D *in vitro* o impacto da glicação na pele. A pele foi tratada com Metilglioxal (MGO), e foi observado que a glicação induz mudanças na estrutura da pele, nos compartimentos da derme que fazem sinalização com a epiderme; esses compartimentos estão envolvidos com a homeostase da pele e auto renovação e a diferenciação dos queratinócitos, que levam à formação da barreira estratificada (ROGNONI e WATT, 2018. MARKIEWICZ *et al.*, 2022). Houve diminuição da densidade de fibroblastos, aumento na densidade dos queratinócitos e na epiderme, enquanto no estrato córneo, houve perda significativa de espessura. A glicação leva ao acúmulo de queratinócitos nucleados com divisão lenta e potencial de estratificação diminuído. Já nos fibroblastos as alterações de morfologia, ciclo celular e o aumento do estresse oxidativo estão associados ao fenótipo consistente do envelhecimento celular. Os fibroblastos além de constituírem a pele, contribuem para elasticidade da derme, integridade estrutural e elástica, além de sinalizar interações responsáveis pela renovação epidérmica e pela homeostase da pele (ROGNONI e WATT, 2018. MARKIEWICZ *et al.*, 2022). Ademais, os fibroblastos sintetizam a elastina e o colágeno, e quando esses produtos são degradados ocorre perda da elasticidade da pele e rugas.

### 3.2 Colágeno e AGEs

O colágeno é um termo para classificar 27 proteínas encontradas nos tecidos conjuntivos do corpo, são proteínas fibrosas compostas por cerca de 30% de glicina, 12% de prolina, 11% de alanina, 10% de hidroxoprolina, 1% de hidroxilisina e uma pequena porção de aminoácidos polares carregados. É o composto estrutural de maior importância para a pele, sua cadeia é organizada de maneira paralela a um eixo, formando as fibras de colágeno, que contribuem para a integridade da matriz extracelular e possibilita a resistência e elasticidade ao tecido, através das propriedades físicas e biológicas: rigidez, estabilidade e solidez. A formação do colágeno ocorre especialmente no período de reparo e desdobraimento do tecido embrionário, com estrutura molecular simples e insolúvel em água, devido, principalmente, à quantidade de aminoácidos hidrofóbicos tanto na superfície quanto no interior da proteína. Representa 30% da quantidade de proteínas do corpo



humano, podendo ser classificados em diversos tipos, I, III, IV, V, VI e XIV estão presentes na musculatura esquelética, sendo I e III em maiores quantidades, os tipos de colágeno diferem-se em composição de aminoácidos, estrutura molecular, concentração, comprimento, diâmetro e localização nos variados tecidos (OLIVEIRA, SILVA e PINTO, 2021).

O colágeno tipo I é o mais abundante na pele e é uma das proteínas mais fortes, é capaz de interagir com as células e auxiliar na migração, proliferação e diferenciação, além de proporcionar suporte mecânico e estrutural. A glicação dos AGEs nas cadeias laterais interferem na mudança de carga do colágeno, inibindo a capacidade de comunicação com as células e com outras proteínas de matriz. A estrutura da tripla hélice pode ser afetada com a

agregação de monômeros. Esse colágeno modificado resiste à degradação por metaloproteinases de matriz (MMPs), o que impede sua remoção, conseqüentemente, não pode ser substituído por um novo colágeno funcional, prejudicando a renovação tecidual e a permeabilidade (GKOGKOLOU e BOHM, 2012).

### 3.3 Receptores de AGEs

Os produtos finais da glicação avançada atuam de maneira prejudicial não somente por conta de suas reações com as moléculas, mas também através da comunicação com um receptor específico, denominado RAGE que é codificado por um gene no cromossomo 6 próximo ao do complexo principal de histocompatibilidade III (MHC), ele é um membro multiligante da família de imunoglobulina (GKOGKOLOU e BOHM, 2012).

Expresso em diversas células, como monócitos/macrófagos, células endoteliais vasculares, adipócitos, podócitos, células epiteliais glomerulares e alveolares. A estrutura de RAGE é dividida em três: segmento extracelular, que é um sítio de ligação, onde existem três domínios de imunoglobulinas, seguido por um segmento transmembranar e segmento intracelular altamente carregado e curto, que está relacionado à sinalização. RAGE tem dupla função, quando expresso na membrana celular atua na resposta pró-inflamatória, RAGE nuclear atua no reparo de danos do DNA, embora os mecanismos ainda não estejam claros (DONG et al., 2022).

O receptor para produtos da glicação avançada (RAGE) se liga a diferentes moléculas e está expresso em diversos tecidos, a ativação requer comunicação com um ligante que pode ser um AGE, HMGB1, DNA, RNA, proteínas específicas S100, anfoterina, causando danos intracelulares, como efeitos pró-coagulantes, sustentação da tumorigênese, desenvolvimento de metástase, respostas imunes e inflamatórias (GOMES et al., 2015).

Essas cascatas de sinalização evidenciaram que uma maior produção de RAGE, induz a ativação de fatores pró-inflamatórios, desenvolvendo um feedback positivo, que por sua vez, aumenta a resposta inflamatória. A abundância de cascatas de sinalização celular induzidas por RAGE propõe que diversos ligantes são capazes de estimular diversas vias de sinalização, em diferentes tipos de células (DONG et al., 2022) (Figura 3).

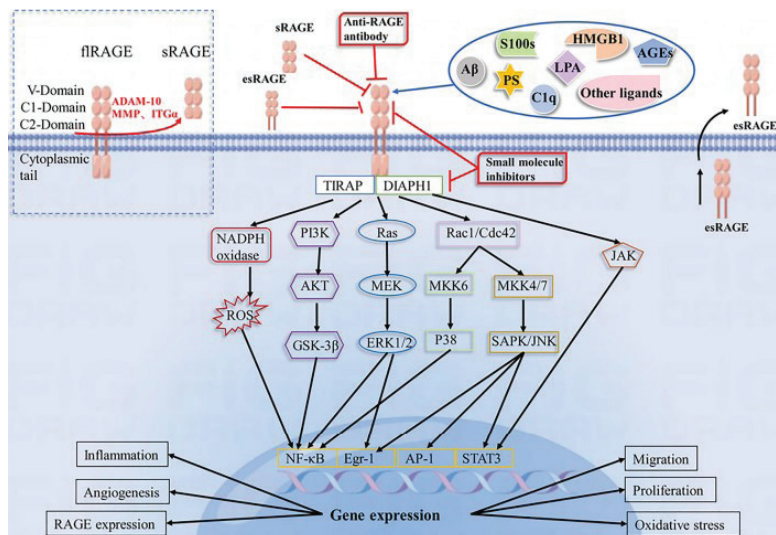


Figura 3: Eixo RAGE - ligante e suas estratégias de bloqueio. Os 3 domínios de imunoglobulinas (V,C1,C2,) do RAGE, segmento transmembranar e a estrutura C-terminal curta. Reconhecimento dos diversos ligantes como S100s, HMGB1, LPA e outras, levam a ativação das vias de NADPH oxidase, P13k/AKT... levando a ativação de fatores de transcrição intracelular, como NF-κB, Erg-1, AP-1 e STAT3. Resultando em alterações nas funções celulares, mudanças na expressão gênica, estresse oxidativo, inflamação, angiogênese, proliferação e migração e regulação positiva da expressão de RAG. Anticorpos anti-RAGE,sRage, esRAGE e inibidores de moléculas pequenas RAGE atuam como bloqueadores da via RAGE. Fonte:DONG *et al.*, p.5, 2022.

Ademais, os AGEs atuam de maneira inespecífica e sua ativação tem sido relacionada com alterações nas interações com a membrana extracelular (MEC), o que desencadeia, crescimento celular, aderência celular modificada, apoptose, interações célula-matriz alteradas, contratilidade e aumento da permeabilidade, de forma crônica induz mal adaptações da resposta imune, que podem ser as responsáveis por estimular as complicações do diabetes, referente ao sistema imune, tal como, predisposição a infecções e cicatrização da pele dificultada (SERBAN *et al.*, 2016).

Existe outro grupo de receptores de superfície celular, composto por AGER1, AGER2 e AGER3. Estes receptores, por sua vez, regulam a endocitose e a degradação dos AGEs, neutralizando o RAGE, AGER1 em específico, inibindo a sinalização do RAGE e neutralizando o estresse oxidativo desencadeado pelo AGE, entretanto, durante o envelhecimento a atividade desse sistema de defesa é diminuído, o que aumenta a deposição dos AGEs (GKOGKOLU e BOHM, 2012).

Segundo NGUYEN e KATTA (2015) o RAGE é uma proteína multigene, que quando ativada desencadeia vias de sinalização, como, quinases reguladas por sinais extracelulares (ERK), fator nuclear kappa vias-beta (NFκ-β), fosfatidil-inositol-3-quinase (PI3K) e as proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs). São vias que, por meio da modificação de reguladores do ciclo celular, auxiliam em processos patogênicos, como, síntese de proteínas extracelulares, expressão gênica, e inflamação. Na pele os receptores especializados de superfície celular, denominados,





RAGE são intensamente expressos, de forma mais abundante em locais expostos aos raios UV e na pele envelhecida.

De maneira lógica, o estímulo do RAGE regula de forma positiva o próprio RAGE, e isso acontece por intermédio de uma ativação dependente de fator de transcrição nuclear-kappa B (NF- $\kappa$ B) que também ativa de modo transcricional o fator de crescimento TGF- $\beta$ 1, apesar de RAGE, bem como TGF- $\beta$ 1 serem regulados por numerosos fatores transcricionais comuns. A sinalização de AGEs/RAEG, bem como de TGF- $\beta$ 1, estimula quinases reguladas por sinal extracelular (ERK) (SERBAN *et al.*, 2016).

A subfamília de ERKs das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs) têm diversas funções celulares, incluindo, proliferação e diferenciação. Em especial ERKs, demonstrou ser necessária para a especificação celular dos fibroblastos e ativação do mesmo, ocasionando, maior contratilidade, migração celular diminuída, expansão da síntese e armazenamento de matriz. Entretanto, a sinalização de RAGE normalmente, é apontada como anti-fibrótica inclusive pró-inflamatória, contrariamente ao TGF- $\beta$ 1, que é apontado como anti-inflamatório e pró-fibrótico. O estímulo aumentado de AGE "induz" as duas cascatas de sinalização, porém, essa sinalização síncrona entre TGF- $\beta$ 1 e RAGE, não está integralmente esclarecida (SERBAN *et al.*, 2016).

### 3.4 Controle dos AGEs

A velocidade de remoção dos AGEs tem relevância no seu acúmulo, pelo fato de algumas células têm vias de desintoxicação intrínsecas contra esse armazenamento. As enzimas GLO-1 e GLO-2 do sistema glicoxalase combatem o acúmulo dos AGEs, desintoxicando os precursores reativos de AGEs (FARRAR, 2016). Esse sistema foi descoberto em 1913 por Darkin-Dudley e Neuberg, sendo essencial para a redução do estresse oxidativo.

O sistema glicoxalase é dependente de glutathione reduzida, que catalisa a conversão de  $\alpha$ -oxoaldeídos no D-lactato com menor toxicidade, glicoxal e metilglicoxal (GKOGKOLOU e BOHM, 2012).

A expressão do receptor RAGE e a produção de AGEs são inibidos pelas GLO. Entretanto, o fator de transição nuclear-kappa B (NF- $\kappa$ B) e as MMPs são aumentados pelo RAGE, o que reduz a elasticidade da pele. O NRF2 diminui os macrófagos M1, secretores do fator-alfa necrose (TNF- $\alpha$ ), diminuindo a produção de AGE. No processo de envelhecimento, a expressão e a eficiência de GLO diminui, de maneira compensatória GLO1 aumenta sua expressão na pele envelhecida, e GLO2 diminui, em áreas expostas ao sol. GLO1 possui a região do promotor que é constituída por diversos componentes reguladores: proteína-1 (AP-1), ativador proteína -2 (AP-2), fator de transição nuclear-kappa B (NF- $\kappa$ B), gene precoce 2 factor isomorfa 4 (E2F4) e elemento de resposta antioxidante (ARE). ARE também é uma região que vincula o fator nuclear, fator 2 (NRF2) que ativa o indutor de GLO1, entretanto o fator- alfa necrose tumoral (TNF -  $\alpha$ ) diminui a atividade de GLO1, o que aumenta a produção de espécies que reagem com oxigênio (ROS), conseqüentemente



inibe a atividade de GLO1 e aumenta o acúmulo dos AGEs. Quando o receptor RAGE é ativado a expressão de GLO1 também diminui (OH, *et al.*, 2022).

## Conclusão

Os produtos da glicação avançada, como descrito nesta revisão bibliográfica, são formados a partir de carboidratos que reagem com proteínas, oxidação lipídica e a partir do estresse carbonílico. O acúmulo de AGEs interferem na elastina e no colágeno tipo I, causando danos e perda parcial de função, a exposição ao sol acelera essas reações, ocorrem glicação nas cadeias laterais do colágeno, impedindo a comunicação com as células, esse colágeno modificado resiste à degradação o que impede sua substituição por um colágeno funcional. É por meio de receptores que os AGEs atuam em diferentes células, como os fibroblastos, e desencadeiam uma cascata de sinalização, além de estarem correlacionados com diversas patologias. Existem vias de remoção dos produtos da glicação e expressão do seu receptor, que agem por intermédio de enzimas do sistema glicoxalase, que também são afetadas e diminuem durante o processo de envelhecimento. Hábitos de vida saudáveis, como alimentação, exercício físico, pouca exposição ao sol e com o uso de protetor solar, podem evitar que o envelhecimento seja intensificado.

## Referências

- DONG, Hanbing.; ZHANG, Yue.; HUANG, Yu.; DENG, Hui.; Pathophysiology of RAGE in inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*. v. 13 p.1-16 , julho, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.931473/full>.
- FARRAR, D. Mark.; Advance glycation end products in skin ageing and photoageing: what are the implications for epidermal function? *Wiley-Experimental Dermatology*. v. 25, n. 12, p. 947-948, maio, 2016.
- FOURNET, Maxine.; BONTÉ, Frédéric.; DESMOULIÈRE, Alexis. Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging. *Aging and Disease*. v. 9, n.5. p. 880-900, outubro, 2018.
- GKOGKOLOU, Paraskevi.; BOHM, Markus. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermato-endocrinol*. v. 4,3, p. 259-270, dezembro, 2012.
- GOMES, Leticia C.; WELTER, Marciane; GOBOR, Luiza C.; WEISS, Isabela C.R.S.; FRANÇA, Suzana N.; ALBERTON, Dayane.; PICHETH, Geraldo.; REGO, Fabiane G. Functional promoter polymorphisms of the receptor for advanced glycation end products in children and adolescents with type 1 diabetes. *Molecular and Cellular Probes*. v. 29. 6ª Edição, p. 303-506, dezembro, 2015.
- KINOSHITA, Sho.; MERA, Katsumi.; ICHIKAWA, Hiroko.; SHIMASAKI, Satoko.; NEGAI, Mime.; TAGA, Yuki.; LIJIMA, Katsumasa.; HOTTORI, Shunji.; FUJIWARS, Yukio.; SHIRAKAWA, Jun-ichi.; NAGAI, Ryoji. N<sup>ω</sup>-(Carboxymethyl)arginine Is One of the Dominant Advanced Glycation End Products in Glycated Collagens and Mouse Tissues. *Oxidative Medicine and cellular Longevity*. v. 2019 9073451, n. 10, setembro, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754957/>
- MARKIEWICZ Ewa.; JEROME Jaimie.; MAMMONE Thomas.; IDOWU Olusola, C. Anti-Glycation and Anti-Aging Properties of Resveratrol Derivatives in the in-vitro 3D Models of Human Skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. v.15, p. 911-927, março- maio, 2022.



MORCELI, Beatrice. Avaliação do potencial antioxidante e antiglicação do extrato hidroetanólico dos frutos da pimenta *Capsicum chinense Jacq.* Via sistemas-modelo *in vitro*. Artigo apresentado como Trabalho de conclusão de curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. *UNESP*, 2022.

NGUYEN, Harrison. P.; KATTA, Rajani. Sugar Sag: Glycation and the role of diet in aging skin. *Skin Therapy Letter*. v. 20, n.6, dezembro, 2015. Disponível em : <https://www.skintherapyletter.com/aging-skin/glycation/OH,Seyeon.;RHO,Nark-K.;BYUN,Kyung-A.;YANG,Jin.Y.;SUN,Hye.J.;JANG,Miran.;DONGHAWAN,Kang.;SON,Kuk.H.;BYUN,Kyunghee.Combinedtreatmentofmonopolarandbipolarradiofrequencyincreaseskineelasticitybydecreasingtheaccumulationofadvancedglycatedendproductsinagedanimalskin.JournalMolecularSciences.v.23,n.2993,p.1-17,março,2022>.

OLIVEIRA, Rosa. N.; SILVA, Ivanilde. A.; PINTO, Rafaela. R. Colágeno: uma breve revisão. *Brazilian Journal of Development*. v. 7, n. 11, p. 103346-103355, novembro, 2021.

SERBAN, Andreea.I.; STANCA, Loredana.; GEICU, Ovidiu .I.; MUNTEANU, Maria.C.; DINISCHIOTU, Anca. RAGE nas TGFb1 cross-talk regulate extracellular matrix turnover and cytokine synthesis in AGEs exposed fibroblast cells. *PLoS One*. v. 25, n.0152376. p.1-19, março, 2016.