

DESCIFRAMIENTO DEL PROCESO DE SEÑALIZACIÓN CELULAR

Cuando un paciente recibe un trasplante, en la oscuridad absoluta del interior del organismo, una célula centinela del sistema inmune se aproxima a una célula del nuevo órgano, la “toca” para determinar si es “amiga” (propia) o enemiga (ajena). Si, como es el caso, determinan que es ajena, una señal atraviesa la célula desde la superficie en dirección al núcleo. Los cambios que tienen lugar en el núcleo (en su ADN) hacen que la célula comience a engordar, dividiéndose y sintetizando sustancias que, una vez segregadas, atraen a otras células. Se ha iniciado un ataque que no se apacigua y que culmina con el rechazo del nuevo órgano.

Pero, ¿cómo ocurre?; ¿cómo puede un contacto químico en la superficie de una célula convertirse en una señal que active el ADN nuclear, y que induzca a la célula a dividirse y segregar sustancias que recluten a otras células para trabajar juntas?.

Este proceso, que denominamos “transducción de señales” es uno de los mecanismos más apasionantes y todavía desconocidos de la vida celular. Hasta no hace mucho tiempo, los biólogos se refería a este proceso como una caja negra: *se sabe lo que entra y lo que sale, pero apenas lo que sucede en su interior*. Es como un libro con las hojas pegadas. Apenas conocemos la portada y la contraportada. Pero, ¿qué sucede en sus páginas interiores?.

Muchas enfermedades, desde la alergia hasta el cáncer, pasando por diabetes *mellitus*, enfermedades autoinmunes, procesos degenerativos, enfermedad cardíacas, y muchas otras, tienen que ver con errores en las vías de transducción de señales. Es un campo de investigación cuyos avances irán parejos al desarrollo de la biología molecular.

Cada célula contiene moléculas en su superficie (receptores) cuya activación (unión con sus ligandos naturales o fármacos que los remedan), desencadenan mensajes que viajan a través de la sopa citoplasmática hasta llegar a la coraza (membrana nuclear) que guarda el ADN (el tesoro máspreciado). En cada etapa de este proceso de transducción de señales, los matices ambientales (del ambiente celular) pueden modificar el resultado final.

El problema que se planteaba a comienzos de la década de 1980 era cómo estudiarlo. Se aprendió a romper las células con [microtomos](#), pero tal proceder rompía la célula y se destruía el exquisito sistema de señalización. El descubrimiento de los anticuerpos monoclonales ha sido una herramienta fundamental en biología celular, aun antes de su aplicación en terapéutica. Se aprendió cómo interactuar en la primera etapa, pero solo recientemente se ha podido seguir el viaje por el interior celular.

La medicina de los trasplantes ha contribuido de manera muy importante, no solo a conocer más aspectos relacionados con la respuesta inmunológica, sino también con la transducción de señales en las células.

Una breve reseña acerca del descubrimiento de los fármacos inmunosupresores ilustra cómo diferentes aproximaciones a un problema pueden converger en una

solución. Dos equipos de investigación abordaron el enigma, uno estudiando las vías de señalización partiendo de la membrana externa; y el otro tomando como punto de partida el núcleo celular. Es como cartografiar un paraje partiendo de extremos opuestos.

El primer equipo de investigación, dirigido por el Dr. [Schreiber](#), comenzó investigando dos fármacos que inhiben la respuesta del sistema inmune: Ciclosporina (fabricado por un hongo) y FK506 (fabricado por una bacteria). Ambos medicamentos difunden al interior de la sopa citoplasmática, para unirse con moléculas específicas.

El segundo equipo de investigación, dirigido por el Dr. [Gerald Crabtree](#), ayudó a solucionar el problema trabajando en la dirección opuesta. La cuestión que se planteaba era qué señal molecular inducía al ADN a sintetizar interleucina-2, citoquina que estimula a la célula a engordar, dividirse y sintetizar determinadas moléculas, que una vez segregadas, reclutan a otras células al campo de batalla molecular.

El cuadro se completó poco después: cuando una sustancia extraña (antígeno) se une a una molécula (anticuerpo) situada en la superficie de una célula T, la molécula receptora (o el complejo antígeno-anticuerpo formado) cambian su conformación; y este cambio actúa (fosforilando o desfosforilando), una o varias moléculas del interior citoplasmático. Este conjunto de modificaciones vincula la señal externa con el núcleo, induciendo cambios del ADN, que se traducen en un incremento de la síntesis de interleucina-2, el mensajero (uno de ellos) que dinamiza toda la respuesta inmunitaria.

El equipo de investigación del Dr. [Schreiber](#), también halló que una tercera sustancia, Rapamicina (aislada de microorganismos del suelo de la isla chilena de Pascua, Rapa Nui, en el dialecto local, de donde deriva su nombre inicial), alteraba el proceso de señalización celular por una tercera vía. Rapamicina impide que las células T respondan a la interleucina-2, su ligando natural.

Otro equipo de investigación, dirigido por [Stephen Goff](#), del [Columbia-Presbyterian Medical Center](#) en *New York*, hicieron otro importante descubrimiento: una proteína del virus del SIDA, denominada “gag”, se enlaza a la misma proteína que la Ciclosporina. Así, el mecanismo inmunosupresor de la Ciclosporina y del virus del SIDA parece ser similar.

Los hallazgos hechos a partir del estudio de los medicamentos inmunosupresores, conjuntamente con otras líneas de investigación molecular básica, nos llevan a una concepción de reacción celular en cadena, que comienza cuando hormonas u otras sustancias se unen a receptores que tapizan la superficie celular. Una vez los receptores se han unido con sus ligandos (fisiológicos o farmacológicos) alteran su conformación, convirtiéndose en una especie de magnetos moleculares para determinadas proteínas del caldo citoplasmático. Dependiendo del receptor y de su ligando, la señal termina en una proteína del citoplasma; o puede llegar a modificar el ADN nuclear, activando o inhibiendo la expresión (transcripción y traducción) de determinados genes.

Dentro del citoplasma, las proteínas encargadas de transmitir una determinada señal, se alinean, a la manera de las líneas de un campo magnético.

La investigación en las vías de señalización celular tienen un inmenso potencial terapéutico, en patologías que van desde la alergia al cáncer. Si el desarrollo de medicamentos inmunosupresores ha contribuido a un mejor conocimiento de las interacciones moleculares en el interior celular, el desarrollo de este campo de la biología molecular puede contribuir al desarrollo de nuevos y mejores fármacos inmunosupresores.

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza