

IMPORTANCIA DE LA BIORREGULACION CELULAR EN LA PATOLOGIA HUMANA

Dr. Mario Sapag-Hagar)

Todas las actividades del cuerpo en su conjunto están sometidas a mecanismos de regulación.

Todos los mecanismos vitales, por variados que sean, siempre tienen un solo propósito: el de mantener la unidad de las funciones vitales en el medio interno.

CLAUDE BERNARD

1.

EL ORGANISMO HUMANO:

UN SISTEMA ADAPTATIVO Y AUTORREGULADO

“Conócete a ti mismo, sé tú mismo, sé el que eres”. Con estas palabras expresó Sócrates, hace casi 2.500 años, una de las más viejas y constantes aspiraciones del hombre, la cual éste no ha dejado de expresar desde el fondo de las edades hasta hoy día. Pero conocer al hombre requiere, en cierto modo, abarcarlo todo, del átomo a la divinidad. No en vano Sófocles hacía notar que existen “multitud de maravillas en el universo, pero ninguna como el hombre”. La realidad vital del hombre se conocerá sólo cuando se conozca su realidad biológica pues ella permitirá alcanzar una de las finalidades últimas de la Ciencia: conocer la relación del hombre con el universo (Monod). Tanto la Teoría de la Evolución de Darwin como la Teoría molecular del Código Genético, eje de la Biología Molecular, han contri-

buido a aproximarnos a este conocimiento integrativo del hombre. Ambas nos llevan a considerar al organismo humano como un *sistema adaptativo* frente a las variaciones y efectos de los mundos, exterior (medio ambiente) e interior (medio interno), sistema que responde de acuerdo a lo programado (la *herencia genética*) y a lo aprendido (*herencia cultural*), producto del extraordinario desarrollo del cerebro humano.

El ambiente mueve a la herencia genética (evolución, mutaciones, selección natural, etc.) así como a la herencia cultural. La herencia genética condiciona la constancia del medio interno, la cual es la condición de la vida libre e independiente de los seres pluricelulares (C. Bernard). Pero es una libertad dentro de límites. La verdadera libertad del hombre es la cultural e intelectual, producto del aprendizaje, es decir, del impresionante desarrollo de su sistema nervioso que le ha permitido independizarse, en gran medida, del medio ambiente dominándolo y modificándolo.

El organismo humano es un sistema estructural funcional genéticamente programado y autorregulado, es decir, que funciona de manera uniforme, con respecto a valores que están dados como norma. La regulación biológica tiene por objeto mantener el organismo dentro de esas normas y su alteración o incapacidad lleva a enfermedad. De aquí deriva la gran importancia de la regulación biológica en Medicina.

Este sistema complejo es pues algo más que la suma de sus partes y lo es en virtud de unas interacciones controladas o modos de regulación de estas partes.

2.

LOS MECANISMOS DE REGULACIÓN BIOLÓGICA PERMITEN
MANTENER LA CONSTANCIA DEL MEDIO INTERNO:
HOMEOSTASIS, CORRELACIÓN ORGÁNICA Y RESERVA FUNCIONAL

Fue el gran fisiólogo francés Claude Bernard quien estableció en el siglo pasado los conceptos básicos que permiten comprender cómo se regula el organismo. Ellos son:

2.1. *La constancia del medio interno y la homeostasis*

Las células del organismo están bañadas por líquidos cuya composición el organismo se esfuerza por mantener constante. Para Claude Bernard, todas las actividades del cuerpo en su conjunto están sometidas a mecanismos de regulación. "Todos los mecanismos vitales, por variados que sean, siempre tienen un solo propósito, el de mantener la unidad de las funciones vitales en el medio interior, la constancia del medio interno".

La vida es así posible, mediante el "equilibrio" establecido por la continua y delicada compensación u *homeostasis* (Canon), es decir, de aquel conjunto de fenómenos coordinados que mantienen la constancia del medio interno a través de mecanismos de regulación, correlación e integración. Así como Ortega y Gasset decía "yo soy yo y mi circunstancia" podríamos igualmente decir "Yo soy yo y mi medio interno". La enfermedad no sería sino un conjunto de manifestaciones anormales que derivan de la falla o distorsión de la homeostasis y de la correlación orgánica, las que pueden ser evaluadas midiendo los parámetros bioquímicos del medio interno (sangre, etc.) como se hace en numerosas determinaciones diagnósticas de laboratorio clínico (glicemia, pH, electrólitos, etc.).

2.2. *Correlación orgánica y reserva funcional*

No sólo se necesitan mecanismos de regulación para poner las células al abrigo de toda variación intempestiva, sino también de una coordinación o correlación entre las actividades individuales de los diferentes tejidos, órganos y sistemas para el interés general del organismo.

Es esta correlación orgánica la que permite que el funcionamiento de las partes se adecue a la armonía del todo, posibilitando la regulación y la homeostasis al movilizar adecuadamente las reservas funcionales, las que permiten que en forma casi instantánea una función determinada se incremente considerablemente, por encima del valor basal, mínimo o de reposo o que se amortigüe el aporte intermitente de materiales al acumularse transitoriamente en los reservorios (Ej.: depósito de glucosa como glucógeno, sin cambiar sustancialmente la isotonía del medio). La reserva funcional es estrictamente regulada por mecanismos nerviosos y humorales. Un ejemplo de correlación entre diferentes órganos para mantener una función determinada es el de la regulación del volumen y presión sanguíneos, en la que intervienen, entre otros, el hígado, el riñón, el pulmón, la corteza suprarrenal y las arteriolas con su reservorio elástico (Fig. 1). Pueden apreciarse los numerosos niveles diferentes en los que puede surgir una anomalía que lleve a una hipo o hipertensión arterial por falla de la correlación orgánica.

Por otra parte, afecciones como el enfisema pulmonar y la insuficiencia cardíaca son ejemplos clásicos de alteraciones de la reserva funcional orgánica.

3.

AUTORREGULACIÓN: ACOPLAMIENTO INFORMACIÓN-ACCIÓN

A fin de sobrevivir, todo organismo viviente debe acomodarse

IMPORTANCIA DE LA BIORREGULACION CELULAR EN LA PATOLOGIA...

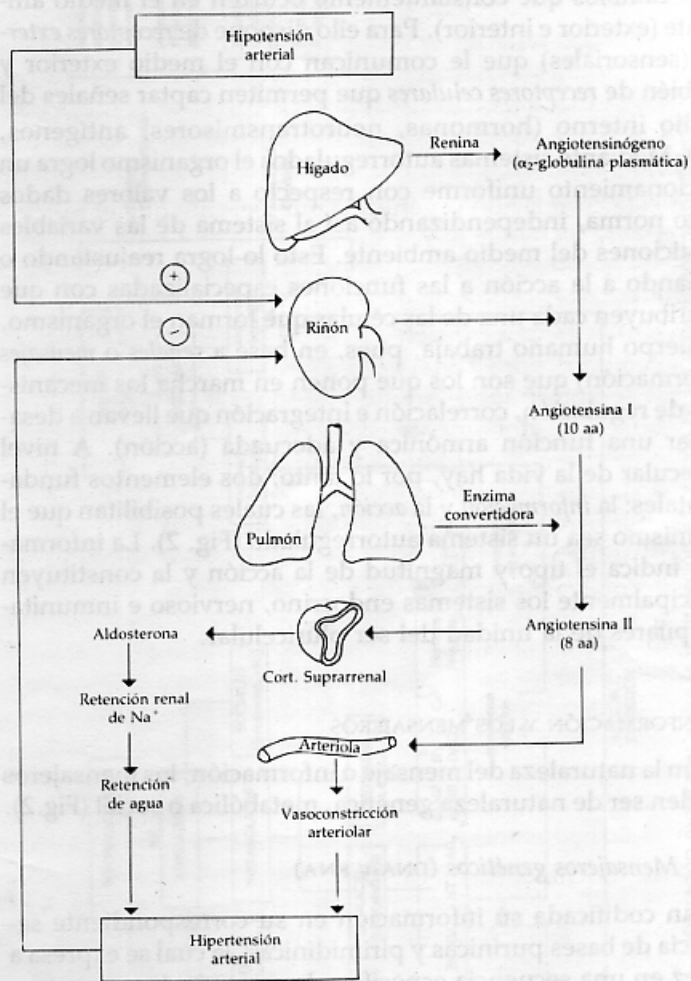


Figura 1. Regulación del volumen y presión sanguíneos (MSH-1983).

a los cambios que constantemente ocurren en el medio ambiente (exterior e interior). Para ello dispone de *receptores externos* (sensoriales) que le comunican con el medio exterior y también de *receptores celulares* que permiten captar señales del medio interno (hormonas, neurotransmisores, antígenos, etc.). Mediante sistemas autorregulados el organismo logra un funcionamiento uniforme con respecto a los valores dados como norma, independizando así al sistema de las variables condiciones del medio ambiente. Esto lo logra reajustando o llamando a la acción a las funciones especializadas con que contribuyen cada una de las células que forman el organismo. El cuerpo humano trabaja, pues, en base a *señales* o *mensajes* (información) que son los que ponen en marcha los mecanismos de regulación, correlación e integración que llevan a desarrollar una función armónica y adecuada (acción). A nivel molecular de la vida hay, por lo tanto, dos elementos fundamentales: la *información* y la *acción*, las cuales posibilitan que el organismo sea un sistema autorregulado (Fig. 2). La información indica el tipo y magnitud de la acción y la constituyen principalmente los sistemas endocrino, nervioso e inmunitario, pilares de la unidad del ser pluricelular.

4.

LA INFORMACIÓN Y LOS MENSAJEROS

Según la naturaleza del mensaje o información, los mensajeros pueden ser de naturaleza genética, metabólica o social (Fig.2).

4.1. Mensajeros genéticos (DNA y RNA)

Llevan codificada su información en su correspondiente secuencia de bases purínicas y pirimidínicas, la cual se expresa a su vez en una secuencia específica de aminoácidos que van a constituir una proteína específica (enzimas, proteínas estruc-

- 1. Introduc. moléculas pequeñas (Albater.)
 - 2. Interacción Protetina-proteína
- 1. Introduc. covalente grupos quim.
 - 2. Proteolisis limitada

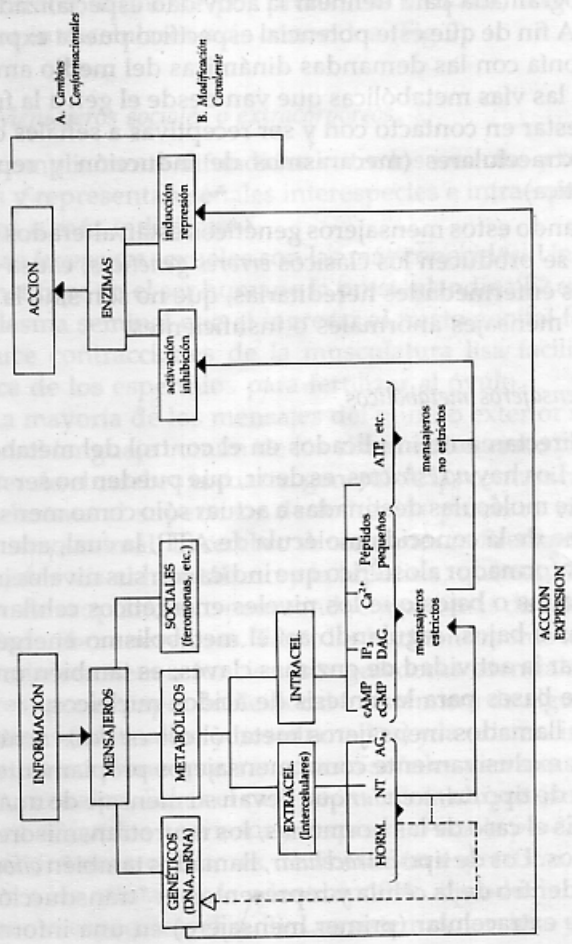


Figura 2. Integración molecular entre la información y la acción en los organismos pluricelulares.

(según M. Sapag-Hagar 1984).

turales, etc.). En esto radica la potencialidad funcional y estructural contenida en el código genético, comparándose el DNA de las células diferenciadas a una cinta perforada que está programada para delinear la actividad especializada de la célula. A fin de que este potencial específico pueda expresarse en sintonía con las demandas dinámicas del medio ambiente celular, las vías metabólicas que van desde el gen a la función deben estar en contacto con y ser receptivas a señales o mensajes extracelulares (mecanismos de inducción y represión enzimática).

Cuando estos mensajeros genéticos están alterados (mutaciones) se producen los clásicos *errores genéticos*, causa de numerosas enfermedades hereditarias, que no son sino la expresión de mensajes anormales o insuficientes.

4.2. Mensajeros metabólicos

Están directamente implicados en el control del metabolismo celular. Los hay *no estrictos*, es decir, que pueden no ser necesariamente moléculas destinadas a actuar sólo como mensajeros; es el caso de la conocida molécula de ATP, la cual, además de ser un informador alostérico que indica con sus niveles intracelulares altos o bajos que los niveles energéticos celulares son elevados o bajos, regulando así el metabolismo energético al modificar la actividad de enzimas claves, es también un aportador de bases para la síntesis de ácidos nucleicos.

Los llamados mensajeros metabólicos *estrictos* actúan, en cambio, exclusivamente como mensajeros propiamente tales. Los hay de tipo *extracelular* que llevan su mensaje de una célula a otra. Es el caso de las hormonas, los neurotransmisores y los antígenos. Los de tipo *intracelular*, llamados también *citomonas*, actúan dentro de la célula y representan la "transducción" del mensaje extracelular (primer mensajero) en una información

intracelular (segundo mensajero). Los nucleótidos cíclicos (AMP cíclico y CMP cíclico) el Ca^{+2} , el inositol trifosfato (IP_3), el diacilglicerol (DAG) y algunos péptidos pequeños producidos intracelularmente por proteólisis limitada, son los mensajeros intracelulares más conocidos (Fig.2).

4.3. Mensajeros sociales o extracorpóreos.

Están ampliamente difundidos entre los insectos y otros animales y representan señales interespecies e intraespecies (entre dos o más individuos).

Las *feromonas* sexuales son las más conocidas. Un ejemplo lo constituye en el ser humano la prostaglandina $F2\alpha$ ($P\gamma P_2\alpha$) del plasma seminal que al ingresar al tracto genital femenino produce contracciones de la musculatura lisa facilitando el avance de los espermios para fertilizar al óvulo.

La mayoría de los mensajes del mundo exterior se traducen en el lenguaje común de los sistemas nervioso y endocrino, siendo el cerebro el cuartel general de las comunicaciones y virtualmente el supervisor de todos los procesos vitales del organismo animal. El cerebro se comunica indirectamente con los tejidos vía el hipotálamo y la hipófisis, que constituyen el centro de acoplamiento neuroendocrino, o más directamente a través de fibras nerviosas. Tanto las hormonas como los neurotransmisores tienen funciones reguladoras esencialmente similares, por el papel doble (local o sistémico) de algunas catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y la existencia de células neurosecretoras que transducen señales nerviosas en señales hormonales. Tal es el caso de las células hipotalámicas que reciben estímulos nerviosos y responden con la producción de neurohormonas o factores de liberación específicos que estimulan a las células de la adenohipófisis a producir, a su vez, hormonas específicas (Fig. 3). Los sistemas nervioso y endocri-

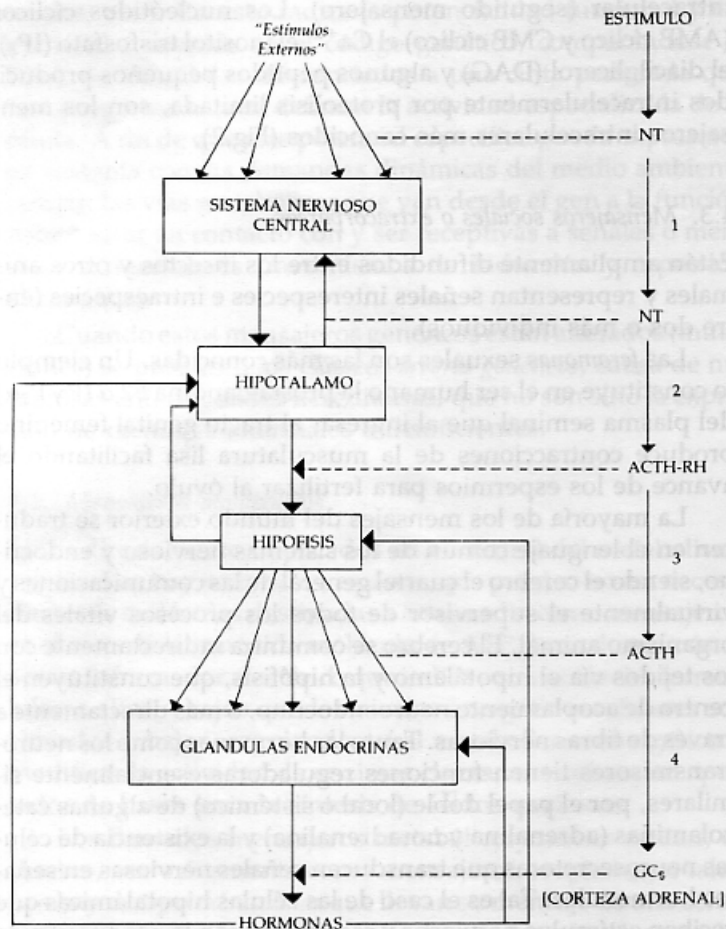


Figura 3. Transducción neuroendocrina y su relación con los mensajes o estímulos externos e internos.

(Existen evidencias de que las etapas 1, 2, 3, y 4 están mediadas por nucleótidos cíclicos y/o Ca^{2+}).

no constituyen los relays centrales para la comunicación y regulación intracelular del organismo que reciben estímulos nerviosos y responden con la producción de neurohormonas o factores de liberación específicos que estimulan a las células de la adenohipófisis a producir, a su vez, hormonas específicas (Fig. 3). Los sistemas nervioso y endocrino constituyen los relays centrales para la comunicación y regulación intracelular del organismo.

El acoplamiento de la información con la acción se basa en la modificación de los niveles de una o más actividades enzimáticas específicas de la célula. Las enzimas son los grandes "actores" de la célula y, por su propiedad catalítica, representan sistemas de amplificación, además de ejecutar la mayor parte de las acciones celulares (desdoblamiento de reservas energéticas como el glicógeno y los triglicéridos, movimiento de iones y agua, contracción muscular, etc.). Los sistemas de la coagulación sanguínea y del complemento, así como el del desdoblamiento del glicógeno, son ejemplos clásicos de cascadas enzimáticas amplificadoras de una información que se traduce en una acción o función específica.

5.

ELEMENTOS UNIVERSALES DE LOS SISTEMAS DE INFORMACIÓN BIOLÓGICA: RECEPTORES, TRANSDUCTORES, AMPLIFICADORES

Así como existen *universales bioquímicos*, es decir, propiedades, sistemas y principios bioquímicos aplicables a todas las formas de vida, que hacen más lógico y predecible el estudio de los procesos vitales (coenzimas, ATP, macromoléculas, vías metabólicas como la vía glicolítica, ciclo de Krebs, vía de las pentosas, etc.) también podemos visualizar algunos elementos uni-

versales o comunes en todos los sistemas de información biológica. Ellos son los siguientes:

1) Receptor, 2) Transductor y 3) Amplificador.

Hoy está firmemente establecido que la recepción y traducción de las señales o mensajes extracelulares es, en gran medida, un fenómeno de la superficie celular (membrana) que depende de la existencia de elementos específicos de "reconocimiento" asociados a la membrana y denominados *receptores*; de gran afinidad por la molécula-sígnal. En muchos casos, especialmente hormonas y neurotransmisores, éstos han sido directamente identificados y parcial o completamente purificados (receptores para insulina, glucagón, angiotensina, ACTH, acetilcolina, adrenalina, etc.). Los receptores para antígenos son análogos y, en muchos casos, forman parte de ellos anticuerpos específicos. La membrana celular se constituye, por poseer variados receptores, en un elaborado dispositivo sensor para detectar señales del medio ambiente celular, las cuales alteran, inducen o regulan la actividad de la célula. Cada célula funcionalmente diferenciada o especializada tiene su propio espectro particular de receptores de superficie, el cual determina la diversidad de mensajes ambientales potenciales y la accesibilidad de la célula a la regulación. Las hormonas esteroideas y tiroideas constituyen una importante excepción a la generalización anterior, pues, en estos casos, los receptores específicos son intracelulares y, por lo tanto, la eficacia de la señal depende fundamentalmente de su naturaleza lipofílica (hidrofóbica) que le permite entrar a las células.

El receptor es un elemento bifuncional que actúa como un discriminador para detectar una determinada señal reguladora específica, ya sea ésta un ligando soluble o un componente de otra superficie celular. Además, al entrar el ligando, el receptor sufre un cambio conformacional (espacial), el que sirve para iniciar la respuesta celular al posibilitar su unión al elemento

transductor, el cual tiene la misión de traducir la actividad de unión del receptor en una segunda señal apropiada mediante el *amplificador* efector, el que va a generar, en forma amplificada por ser un sistema enzimático, un segundo mensajero intracelular. En muchos sistemas de reconocimiento de hormonas polipeptídicas y neurotransmisores este componente amplificador es la enzima adenilato ciclasa que genera el segundo mensajero. Se produce así un flujo de información de un tipo particular; de acuerdo con el tipo de célula diferenciada, la induce a realizar su función específica, principalmente contracción, secreción o un cambio en un proceso específico metabólico o de transporte, que sirve a las funciones del organismo. Así, el AMP cíclico, al activar a una proteína quinasa intracelular, modificará por fosforilación la actividad de diferentes sistemas enzimáticos, activando a algunos (por ej.: glicógeno fosforilasa, triglicérido lipasa, etc.) e inhibiendo a otros (glicógeno sintetasa, piruvato quinasa, etc.).

5.1 Sistema de la adenilato ciclasa: AMP cíclico como segundo mensajero

La Fig. 4 muestra el modelo clásico para la acción de un sistema hormonal en el que es activada la adenilato ciclasa. La proteína transductora implicada en la activación de la adenilato ciclasa, después de la interacción de la hormona con el receptor, se ha denominado proteína reguladora dependiente de guanin nucleotídico (proteína N o G).

Una preferencialmente guanosintrifosfato (GTP) o guanosindifosfato (GDP) según su estado conformacional y, como se indica en la figura, esta proteína puede interactuar tanto con el receptor como con la adenilato ciclasa. La interacción con el receptor afecta a N de una manera tal que la hace unir GTP, el cual desplaza al GDP que está unido a N en el estado basal. El

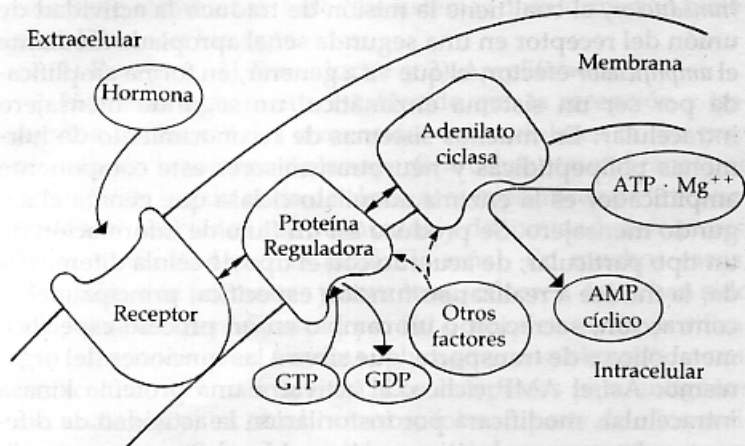


Figura 4. Modelo de un sistema hormonal en el cual es activada la adenilato ciclasa.

complejo N-GTP activa a la ciclasa, lo cual no hace el N-GDP. La hidrólisis del GTP por una actividad GTPásica del complejo oligomérico N hace reversible el proceso al hidrolizar al GTP. Además de estimular a la adenilato ciclasa el complejo N-GTP puede hacer disminuir la afinidad del receptor por la hormona, promoviendo la disociación del complejo.

Al parecer, los receptores hormonales, la proteína reguladora N y la adenilato ciclasa se ponen en contacto una con otra por su movilidad en la matriz lipídica de la membrana. Además, los receptores para varias clases de hormonas pueden activar a la misma ciclasa.

La interacción de numerosos receptores con la proteína N

llevan a un aumento intracelular de AMP cíclico. Entre ellos están los receptores beta-adrenérgicos, el receptor H_2 para histamina (estómago), D_1 para dopamina, V_1 para vasopresina (riñón), HT_2 para serotonina (5-hidroxitriptamina). Con otros receptores, en cambio, se observa una disminución en la actividad de la adenilato ciclasa, con un concomitante descenso del CAMP intracelular. Tal es el caso de los receptores alfa₂ adrenérgicos, el receptor M_2 muscarínico para acetilcolina, el de las endorfinas (opióceos peptídicos), etc. Se ha encontrado que para el primer tipo, es decir, el que lleva a un aumento intracelular de CAMP, el transductor es una proteína N estimuladora, llamada N_S . En el segundo caso, en que disminuye la actividad de la adenilato ciclasa, el transductor es una proteína N inhibidora o proteína N_i . Esto explica que una misma señal o mensaje (por ej. adrenalina) produzca un aumento intracelular de AMP cíclico en ciertos tejidos (músculos, tejido adiposo, etc., en que priman los receptores β -adrenérgicos) y un descenso en otros (receptores α_2 -adrenérgicos de útero, plaquetas, etc.). Este mecanismo no sólo es de gran importancia fisiológica, sino que permite explicar los efectos patológicos de toxinas como la del cólera, que al modificar por ADP-ribosilación a la proteína N_S de las células epiteliales intestinales inhibiendo su actividad GTPásica intrínseca, produce un gran aumento del nivel intracelular de AMP cíclico, lo que hace salir Na^+ al lumen intestinal y con ello una gran cantidad de agua, produciéndose la diarrea. La toxina de la tos convulsiva o ferina (*Bordetella pertussis*) al ADP ribosilar a la proteína N_i de macrófagos y polimorfonucleares la inactiva y con ello se produce una mayor actividad de adenilato ciclasa que la basal, subiendo el nivel intracelular de AMP cíclico, lo que hace disminuir la actividad fagocítica, etc., de estas células defensivas del organismo, el cual queda expuesto así a otras infecciones y a una prolongación del estado patológico.

5.2. *Sistema de los polifosfoinosítidos:
Inositol trisfosfato, diacilglicerol y Ca^{2+}
como segundos mensajeros*

Otro tipo de receptor importante, con un mecanismo transductor y amplificador diferente al anterior, es el acoplado a un sistema de recambio del fosfolípido fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2), un polifosfoinosítido, por activación de una fosfolipasa-C de la membrana al interactuar el primer mensajero (hormona, neurotransmisor, factores de crecimiento) con su receptor. La fosfolipasa-C produce inositol trisfosfato (IP_3) y 1,2 diacilglicerol (DAG) a partir del (PIP_2) (Fig. 5).

El IP_3 , actuando como segundo mensajero, moviliza Ca^{2+} desde el retículo endoplásmico (por apertura de un canal para Ca^{2+}) haciendo subir el Ca^{2+} citosólico, otro segundo mensajero de la acción hormonal y neuronal. El diacilglicerol, por su parte, activa a una proteína kinasa C, denominada así porque requiere Ca^{2+} para su actividad. La fosforilación por kinasas es un mecanismo común para controlar la actividad de las enzimas, como ya indicamos en el caso del AMP cíclico que produce sus efectos como segundo mensajero al activar a una proteína kinasa A, la cual a su vez modula las actividades enzimáticas por fosforilación de ellas. La proteína kinasa C juega, presumiblemente, un papel análogo, aunque se sabe menos sobre sus importantes blancos y acciones fisiológicas. Las evidencias apuntan a un control de la división y diferenciación celulares. Los ésteres de forbol que promueven la formación de tumores y que son hidrofóbicos, pueden penetrar a la membrana celular y sustituir o imitar al diacilglicerol en la activación de la proteína kinasa C. Por otra parte, algunos factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento de la epidermis (EGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) estimulan el recambio y desdoblamiento del PIP_2 ,

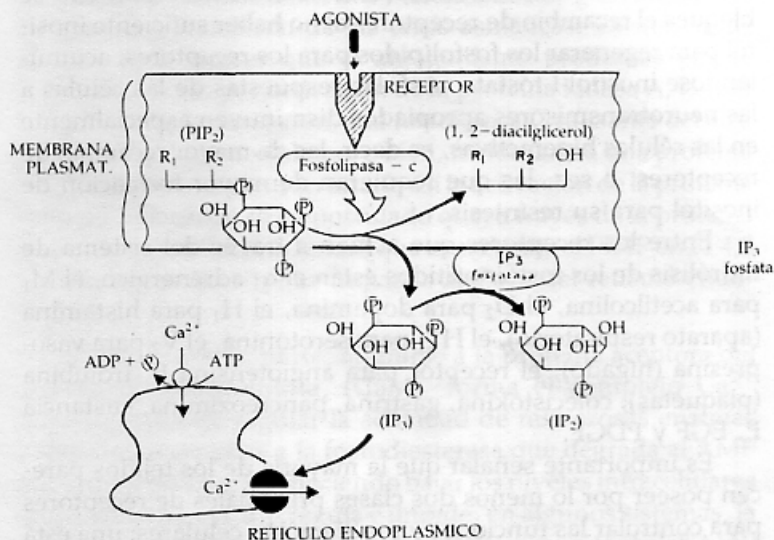


Figura 5. Inositol trisfosfato: mensajero intracelular producido por las hormonas que movilizan Ca²⁺ (R₁ y R₂ representan los ácidos grasos esteárico y araquidónico, respectivamente).

por lo que parece haber una correlación entre la división celular y dicho recambio. Incluso algunos productos de oncogenes podrían actuar aumentando la disponibilidad de polifosfoinosítidos, lo cual abre nuevas perspectivas para el estudio de las afecciones neoplásicas. Igualmente el sistema del polifosfoinosítido parece ser el sitio de acción del litio, usado en el tratamiento de los episodios maníacos, ya que inhibe a la fosfatasa que produce inositol a partir de inositol 1-fosfato en la membra-

na de las neuronas excesivamente estimuladas. Con ello se bloquea el recambio de receptores al no haber suficiente inositol para regenerar los fosfolípidos para los receptores, acumulándose inositol-1-fosfato. Así, las respuestas de las células a las neurotransmisores apropiados disminuyen especialmente en las células hiperactivas, es decir, las de mayor recambio de receptores, o sea, las que requieran de mayor formación de inositol para su resíntesis.

Entre los receptores que actúan a través del sistema de hidrólisis de los fosfoinosítidos están el α_1 adrenérgico, el M_1 para acetilcolina, el D_2 para dopamina, el H_1 para histamina (aparato respiratorio), el HT_1 para serotonina, el V_2 para vasopresina (hígado), el receptor para angiotensina II, trombina (plaquetas), colecistokina, gastrina, pancreozimina, sustancia P, EGF y PDGF.

Es importante señalar que la mayoría de los tejidos parecen poseer por lo menos dos clases principales de receptores para controlar las funciones y proliferación celulares: una está relacionada con el AMP cíclico y la otra generalmente induce recambio de fosfatidilinositol y movilización de Ca^{2+} . En general, la respuesta del tejido puede dividirse en 2 tipos:

a) *Sistema de control bidireccional* (plaquetas, linfocitos, polimorfonucleares, tejido muscular liso). En ellos los receptores que inducen recambio de fosfoinosítidos promueven la activación de funciones celulares y proliferación y, en cambio, los receptores que producen cAMP habitualmente *antagonizan* dicha acción. Así, en los polimorfonucleares la fagocitosis y la quimiotaxis se intensifican al aumentar el Ca^{2+} citosólico y disminuyen o se contrarrestan por aumento del cAMP.

En el músculo liso el Ca^{2+} favorece la contracción y el cAMP la relajación. La degranulación y liberación de histamina en las células cebadas aumentan con el aumento del Ca^{2+} y

se anulan con el alza del cAMP, fenómenos de gran importancia para el tratamiento de las crisis asmáticas. Existen argumentos para pensar que el antagonismo producido por el cAMP se efectúa por activación de la proteína kinasa A, la cual inhibiría, por fosforilación, a la fosfolipasa C causante del alza del IP_3 y Ca^{2+} intracelulares, o bien, fosforilaría a una proteína de PM 50.000 que contrarrestaría así la activación de la proteína kinasa C. También se ha postulado que, a través de la proteína kinasa A, se inhibiría la kinasa que transforma el PIHP en $PI_{4,5}P_2$, precursor del IP_3 que moviliza al Ca^{2+} del retículo endoplásmico.

El Ca^{2+} , por su parte, al unirse a la proteína aceptora del mismo, la calmodulina, (CaM), forma el complejo Ca^{2+} -CaM, capaz de regular la actividad de numerosas enzimas celulares. Entre ellas a la fosfodiesterasa que degrada al AMP cíclico, la cual se activa haciendo bajar los niveles intracelulares de cAMP. Así, el Ca^{2+} regula e impide, en algunos sistemas, la acción del AMP cíclico. Puede observarse que tanto el AMP cíclico como el Ca^{2+} tienen proteínas receptoras mediadoras para su acción (la subunidad reguladora R de la proteína kinasa A y la calmodulina, respectivamente).

b) *Sistemas de control monodireccional* (hígado, tejido adiposo). En ellos las dos clases de receptores descritos (los que producen cAMP y los que favorecen el recambio de PI) no interactúan unos con otros, sino que funcionan independientemente. Así, en los hepatocitos, el recambio de PI provocado por estimuladores α - adrenérgicos, no es bloqueado por estimuladores β - adrenérgicos, glucagón o dibutil AMP cíclico (estimuladores que provocan glicogenolisis hepática).

5.3. Sistema de la proteólisis limitada en la membrana: péptidos pequeños como segundos mensajeros

Lerner y otros investigadores han aportado evidencias que parecen indicar que la insulina, al interactuar con su receptor de membrana, generaría un proceso de proteólisis limitada por activación de una proteasa que, actuando sobre proteína (s) de la membrana, produciría algunos péptidos pequeños (peso molecular 1.000-3.000), los cuales serían los mediadores o segundos mensajeros de la acción de la insulina. La unidad o mecanismo amplificador estaría dado por la actividad catalítica de la proteasa. Es sabido, también, que el receptor mismo para insulina tiene actividad de tirosina kinasa, la cual autofosforila a la subunidad β del receptor, lo que podría favorecer de alguna manera la proteólisis limitada descrita. La generación de pequeños péptidos mediadores representa un nuevo sistema de transducción de información que no actúa directamente vía nucleótidos cíclicos o Ca^{2+} , mensajeros intracelulares estos últimos que no permitían explicar la acción de la insulina en el control de la glicógeno sintetasa y la piruvato deshidrogenasa, enzimas cuya actividad se regula por fosforilación-desfosforilación. La insulina al favorecer la desfosforilación por activación de una proteína fosfatasa, por el péptido mediador pequeño, las activa, con lo que se acelera la glucogénesis y la síntesis de ácidos grasos. La piruvato kinasa, un sitio clave de control en la gluconeogénesis, es también activada por la desfosforilación estimulada por insulina, suministrando un mecanismo de control para la gluconeogénesis disminuida.

Al intervenir en los procesos de desfosforilación, oponiéndose a la acción de las fosforilaciones dependientes de AMP cíclico u otras provocadas por otras hormonas los mediadores peptídicos contribuyen a la regulación metabólica en íntima coordinación con los otros mediadores. El sistema permite

explicar, aparte de la acción opuesta de la insulina al glucagón (Fig.6), la propiedad de la insulina de hacer bajar los niveles elevados de AMP cíclico sin afectar las concentraciones basales. Ello porque el mediador peptídico interactúa con la proteína quinasa dependiente de AMP cíclico, ya sea uniéndose a la subunidad reguladora receptora de AMP cíclico o bien disminuyendo el estado de fosforilación de ésta, con lo cual el AMP cíclico queda libre y disponible para la fosfodiesterasa que lo degrada haciendo bajar su nivel intracelular. Por otra parte, la misma fosfodiesterasa parece ser activada directamente por el mediador de la insulina y, por último, se ha informado que la adenilato ciclasa estimulada por hormonas, pero no la basal, es inhibida por el mediador de la insulina. A través de estos 3 mecanismos, independientes pero interrelacionados, y por la activación de la proteína fosfatasa es posible explicar la acción metabólica antagónica de la insulina con las hormonas como el glucagón que actúan produciendo un aumento de los niveles intracelulares de AMP cíclico, y con ello la activación de una proteína quinasa que fosforila diferentes sistemas enzimáticos. El hecho de que el Ca^{2+} al unirse a la calmodulina active a la fosfodiesterasa del AMP cíclico que degrada a este nucleótido cíclico haciendo disminuir sus niveles y con ello modifica los esquemas de fosforilación-desfosforilación de proteínas y particularmente enzimas, *unifica la acción de los 3 grandes mediadores (Ca^{2+} , cAMP y péptidos mediadores de bajo peso molecular) los que intervendrían regulando el gran sistema universal de control de la actividad celular basado en la modificación covalente de proteínas por fosforilación-desfosforilación (proteínas kinasas-proteínas fosfatasas).*

Recientemente se han presentado algunas evidencias que parecen indicar que también la prolactina a través de la formación de mediadores peptídicos de bajo peso molecular.

La Fig. 6 muestra algunos ejemplos de transferencia de información y sus etapas. Puede observarse que *siempre la información, ya sea para un primer mensajero (hormona, etc.) o para un segundo mensajero (cAMP, Ca²⁺, péptido pequeño) decursa utilizando tres elementos o mecanismos básicos (receptor-transductor-amplificador) que pueden utilizarse repetida y secuencialmente en el acoplamiento del eje información-acción (información-respuesta), lo que lleva a una alteración de la conducta celular. Igualmente hay que mencionar el proceso o mecanismo de terminación del mensaje, ya sea dentro de la célula y/o en su sitio de generación (por ej. disociación del ligando del receptor, degradación del cAMP por la fosfodiesterasa, recaptura del Ca²⁺ citosólico por los organelos subcelulares, etc.).*

Por último hay que señalar los mecanismos de regulación del número de receptores aceptores del mensaje, de gran importancia en patología, farmacología y terapéutica. Así, en los diabéticos adultos obesos tipo 2 hay, junto con un nivel más bien alto de insulina plasmática, una clara disminución en el número de receptores para la hormona, observándose también en los prediabéticos una reducción en la capacidad de ligar insulina, aun cuando el nivel de ésta es normal. Restringiendo la ingesta calórica en los pacientes diabéticos maduros obesos, se logra bajar la concentración de insulina, haciendo subir así el número de receptores. Hoy se sabe que los niveles circulantes de numerosas hormonas regulan el número de sus propios receptores (niveles altos de la hormona hacen bajar el número de los receptores, fenómenos conocido como "Regulación hacia abajo" o "down regulation". Además de este tipo de "regulación homóloga" existe la "regulación heteróloga" en que el número de receptores para una hormona es regulado por los niveles de otra hormona. Así, por ejemplo, las hormonas tiroideas hacen subir el número de receptores para adrenalina y glucagón en hígado y corazón, lo cual explica el descenso

1 ^{er} Mensajero	Receptor	Transductor	Amplificador	2 ^o mensajero
Glucagón	³ H Glucagón	³ H Glucagón - Ns	Adenilato ciclasa	cAMP +
cAMP	Subunidad R Proteína Kinasa-A	Interacción cAMP-R ₂ C ₂	Proteína Kinasa activa Subunidad C	Proteína fosforilada
Vasopresina	R _{v2} (Hígado)	Interacción R _{v2} -fosfolipasa-C	Fosfolipasa-C activa	IP ₃ ↑ → Ca ²⁺ citosóli- co ↑ 1, 2 - DAG ↑ → Prot. Ki- nasa C activa cAMP ↓
2+	CaM	Interacción Ca, CaM - Fosfodiesterasa	Fosfodiesterasa activa	cAMP ↓
Insulina	³ H Insulina	Interacción R _{ins} - Proteasa _{membr.}	Proteasa activa	Péptido (S) pequeño (S)
Péptido pequeño	Proteína fosfatasa	Interacción Pépt. peq. - Prot. fosfatasa	Prot. fosfatasa activa	Proteína desfosforilada

Figura 6. Ejemplos de transferencia de información y sus etapas (MSH/1984).

del glicógeno tisular y los trastornos cardiovasculares en los hipertiroideos. Esto abre un amplio campo en el estudio de las interacciones endocrinas normales y patológicas.

6.

LOS DOS GRANDES MECANISMOS UNIVERSALES
PARA LA ACCIÓN: EJEMPLOS FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS

Al analizar las numerosas acciones o funciones realizadas por los diferentes tipos de células del organismo, podemos apreciar que la naturaleza no es pródiga en mecanismos para la acción sino más bien en las moléculas que intervienen en ellas y que estos mecanismos pueden sintetizarse, en general, en dos, los cuales utilizan a las proteínas (enzimas, etc.) como elementos básicos:

1. Por cambios conformacionales (modificación no covalente).
2. Por modificación covalente de proteínas.

6.1. *Mecanismo por cambios conformacionales*
(modificación no covalente)

Este representa uno de los grandes mecanismos de la naturaleza, pues se consigue modificar o modular la actividad catalítica de una enzima o las propiedades de alguna otra proteína funcional, de manera *rápida y reversible*, sin gasto apreciable de energía a través del desplazamiento en el espacio de grupos sustituyentes de la molécula, sin ruptura de uniones o enlaces covalentes. Es decir, que la actividad de la proteína aumenta o disminuye por la existencia de diferentes conformaciones a las cuales corresponden diferentes niveles de actividad. Este uni-

versal mecanístico tiene dos grandes modalidades: a) Por introducción no covalente de una o más moléculas pequeñas en la proteína, y b) Por interacción proteína-proteína.

a) *Por introducción no covalente de una o más moléculas pequeñas* (de bajo peso molecular) en la proteína. Tal es el caso de la *regulación o modulación alostérica* (alosterismo), de gran importancia en el control molecular dinámico del metabolismo celular, particularmente de vías metabólicas de varias etapas, al acelerar o retardar algunas determinadas reacciones según las condiciones metabólicas. Un ejemplo lo constituye la regulación de la enzima fosfofructokinasa, la cual es activada por AMP y ADP e inhibida por ATP.

El significado de esto es que cuando una célula está usando una gran cantidad de energía, esto es, cuando el ATP se está consumiendo rápidamente y hay un aumento concomitante en los niveles de ADP y AMP estos últimos sirven como señal metabólica *para estimular* la degradación de carbohidratos como una manera de aportar más ATP y *disminuir* la síntesis de carbohidratos. Entonces, al retornar a un estado de menor demanda energética, el nivel de ATP puede aumentar y producir una disminución en los niveles de ADP y AMP y, a la vez, el aumento de ATP puede ser una señal que reduzca la velocidad de la glicólisis y la mayor formación de ATP al inhibir a la fosfofructokinasa. La importancia médica de todo esto se aprecia fácilmente en el caso de la *anoxia* tisular producida en varias circunstancias, como ocurre en el *infarto del miocardio*.

Cuando se restringe el aporte de nutrientes al corazón u otro músculo, las velocidades de captación de glucosa y de desdoblamiento de glicógeno aumentan marcadamente. La glicólisis es la única vía metabólica capaz de formar ATP a partir de ADP y Pi en ausencia de oxígeno. En estas condiciones la activación de la fosfofructokinasa por la caída del ATP y

el aumento asociado del AMP ayuda a explicar la mayor utilización de glucosa en estas condiciones de anoxia para aportar la energía necesaria. El corazón y muchos otros tejidos contienen grandes cantidades de la enzima adenilato kinasa (miokinasa), la cual cataliza la reacción $2 \text{ ADP} \rightleftharpoons \text{ATP} + \text{AMP}$.

Como esta reacción está muy próxima al equilibrio ($K_{eq} \approx 0,5$) en las células y la concentración de ATP es 30 a 100 veces mayor que la del AMP, una pequeña disminución en la concentración del ATP se traducirá en un gran aumento fraccional del AMP, lo cual puede considerarse como una amplificación de la señal de disminución del ATP. Si la regulación dependiera directamente de la concentración del producto final, ATP, se necesitaría una gran disminución de este metabolito para iniciar un gran aumento en la velocidad de la glicosis. La utilización del sistema de la adenilato kinasa para amplificar los cambios en la concentración del ATP permite superar este problema; en particular ello posibilita alcanzar un gran aumento en el flujo glicolítico en la anoxia con una disminución relativamente modesta en la concentración de ATP, al asegurar una transición muy rápida de la actividad de la fosfofructoquinasa de un estado a otro. Así se logra no comprometer aún más el funcionamiento del tejido en una situación tan limitante como es la anoxia. También es ilustrativo el cambio conformacional con aumento de la estructura α -hélix de la calmodulina al aceptar Ca^{2+} , activándose, como ya hemos mencionado anteriormente.

Otro ejemplo de cambio conformacional por moléculas de bajo peso molecular lo constituye la acción del 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) en el glóbulo rojo, el cual al interactuar con la hemoglobina oxigenada le permite a ésta entregar el oxígeno a los tejidos. Existen numerosas situaciones patológicas, especialmente de naturaleza genética, en que al no producirse suficiente 2,3 DPG se originan trastornos en el aporte de oxígeno.

no con anemia e hipoxia tisular. También los fenómenos de *inducción y represión* a nivel genético están, en el fondo, controlados por mecanismos alostóricos a través de la unión del inductor, a la proteína represora desactivándola o la unión de un correpresor a la proteína represora, activándola.

b) *Por interacción proteína-proteína*. Esta segunda modalidad de modificación no covalente con cambio conformacional está ampliamente representada en los mecanismos de regulación químico-fisiológica, tales como la interacción de una hormona polipeptídica (glucagón, etc.) con su receptor, la interacción de la proteína reguladora N_s con la adenilato ciclasa o la de la subunidad catalítica (C) de la proteína kinasa del AMP cíclico con la subunidad reguladora (R) a que ya hemos hecho mención. Otro ejemplo lo constituye la síntesis de lactosa, la cual sólo se produce en la glándula mamaria porque ésta posee el complejo enzimático galactosiltransferasa- α -lactalbúmina (lactosa sintetasa); la α -lactalbúmina interactúa con la galactosiltransferasa cambiando la especificidad de esta última de modo de transferir el grupo D-galactosilo de la UDP-galactosa a la D-glucosa, que actúa como aceptor en vez de la N-acetilglucosamina. Es frecuente en la regulación metabólica la activación-inactivación de enzimas por asociación-disociación de las subunidades polipeptídicas que comprenden un estado oligomérico (formado por varios polipéptidos), que es casi siempre la forma activa (glicógeno fosforilasa). De gran interés en Medicina es la comprensión de este mecanismo universal en los sistemas naturales de prevención de las actividades proteolíticas excesivas en sistemas enzimáticos amplificadores, entre los que podemos citar:

El inhibidor pancreático de la tripsina, una proteína pequeña de PM 6.500 que se une específicamente al sitio activo de la tripsina (imitando al sustrato) bloqueándola e impidiendo que

cualquier trazo libre de tripsina activada que pueda estar presente en los gránulos de almacenamiento del zimógeno (tripsinógeno) destruya al propio páncreas y sus vasos sanguíneos, anormalidad que ocurre en los casos de *pancreatitis aguda*. En esta situación patológica se produce una activación prematura de las enzimas proteolíticas y lipolíticas del páncreas (normalmente el tripsinógeno se activa al convertirse en tripsina por la enterokinasa en el intestino delgado), ya sea por un trauma acinar, reflujo biliar o duodenal, etc. El tratamiento incluye el uso de inhibidores polipeptídicos de la tripsina.

La α_1 -antitripsina, una proteína de la fracción α_1 -globulina del plasma sanguíneo, producida en el hígado, capaz de interactuar con varias serinaproteasas, bloqueándolas. Su deficiencia hereditaria conduce a enfisema pulmonar grave porque las enzimas proteolíticas (elastasa, proteasa neutra, etc.) producidas en exceso por granulocitos y macrófagos del pulmón, en casos de irritación crónica de este órgano, no pueden ser contrarrestadas y lesionan al pulmón. Una serie de agentes oxidantes del aire contaminado y del humo del cigarrillo parecen inactivar a la α_1 -antitripsina (oxidación de una metionina del sitio activo) y crean, aun en personas normales, una deficiencia relativa de ella en los casos de liberación excesiva de proteasas por agentes irritantes, lo cual favorece la aparición del enfisema pulmonar.

El inhibidor de la C_1 esterasa del complemento (C_1 INH). Normalmente la actividad proteásica del factor 1 del complemento (C_1 s activado) está balanceada o bloqueada por la presencia en el suero normal de un inhibidor proteico específico de C_1 , cuya deficiencia sirve como marcador de la condición patológica denominada *angiodema-hereditario* caracterizado por ataques frecuentes de edema de la piel, cólicos abdominales (edema de la mucosa intestinal) y edema laríngeo. El trastorno primario

de la afección es la deficiencia de C_1INH . Los ataques episódicos son desencadenados por traumas que al exponer colágeno activan al factor de Hageman (factor XII de la coagulación), el cual convierte el plasminógeno en plasmina y a la prekaliceína en kaliceína, proteasas ambas capaces de activar al Sistema del Complemento. Estas dos proteasas son normalmente inhibidas, y balanceadas por tanto en su acción, por el C_1INH . Al no producirse en el angioedema hereditario este adecuado control debido a la deficiencia de C_1INH (ausencia o, menos comúnmente, molécula funcionalmente defectuosa) la activación excesiva del sistema del complemento lleva a una gran producción de C_{3a} y C_{5a} que son anafilatoxinas vasodilatadoras, las que en conjunto con la acción vasodilatadora de los péptidos bradikinina (nonapéptido) y C-kinina, generados, respectivamente, por la acción proteolítica no contrarrestada de la kaliceína sobre el kininógeno (α_2 -globulina plasmática) y el complejo $C_{1,4,2}$ del complemento, llevan a una marcada vasodilatación con acumulación de líquido y edema.

La antitrombina A III. Es una proteína inhibidora, presente en el plasma, que inhibe a la trombina y otros factores de la coagulación por un mecanismo aparentemente similar al del inhibidor pancreático de la tripsina. Los pacientes con una deficiencia congénita de la antitrombina A III tienen una tendencia aumentada a la *trombosis*, lo cual demuestra el papel esencial de este inhibidor en los controles y balances del sistema de la coagulación sanguínea. Es de interés hacer notar que la heparina ejerce su efecto anticoagulante instantáneo al acelerar la reacción de la antitrombina A III con la trombina y con otros factores.

6.2. Mecanismo por modificación covalente de proteínas

La modificación covalente significa que la proteína experimen-

ta un cambio en su función en virtud del enlace covalente (o desunión) de un grupo químico de una o más cadenas laterales aminoacídicas. Frecuentemente el grupo es el fosfato y la cadena lateral es la de la serina (CH_2CH). Las conversiones de los zimógenos en enzimas activas son también representativas de este principio.

(Zimógeno \rightarrow proteína activa + fragmentos peptídicos).

Este universal mecanismo de regulación presenta, pues, dos grandes modalidades:

- Por introducción covalente de grupos químicos en la proteína, y
- Por proteólisis limitada.

a) *Introducción covalente de grupos químicos en la proteína.* Es un mecanismo reversible que requiere de una enzima que introduce el grupo modificador y otra que lo quita volviendo el sistema a la situación original.

Son numerosas las variantes:

i) *Fosforilación-desfosforilación.* Juega un papel muy significativo en la regulación aguda del metabolismo, constituyendo una de las bases moleculares de la acción hormonal, como ya habíamos considerado en el mecanismo hormona \rightarrow producción de AMP cíclico \rightarrow activación de una proteína quinasa \rightarrow fosforilación de una proteína (modificación de una función) \rightarrow acción fisiológica. Muchos de los efectos, sino todos, del AMP cíclico están mediados por la proteína quinasa-A. Así, son sustratos de ella la fosforilasa quinasa y glicógeno sintetasa muscular, la triglicérido lipasa del adipocito, la piruvato quinasa hepática y la colesterol esterasa adrenal.

Es interesante destacar la relación de este mecanismo con el de cambio conformacional señalado antes, pues muchas veces la modificación covalente está asociada con un cambio en la conformación de la proteína intacta. La transición alostérica

iniciada por la fosforilación de la proteína puede afectar la función biológica de varias maneras, suministrando una explicación unificadora simple para la gran diversidad de acción de muchas hormonas, las cuales afectan también numerosos procesos en los cuales los componentes proteicos no son enzimas (contracción muscular, secreción, transporte y permeabilidad de membrana, etc.).

El control de la actividad enzimática por una modificación covalente reversible como la fosforilación puede, pues, desempeñar varias funciones:

- 1) Puede cambiar las propiedades cinéticas y alostéricas de la enzima.
- 2) De ser necesario puede introducir dos enzimas interconvertibles en el sistema, las cuales pueden, ellas mismas, estar sujetas a mecanismos de control.
- 3) Se pueden obtener aumentos adicionales en el potencial regulatorio de una enzima mediante la introducción de *fosforilaciones en sitios múltiples* (como ocurre para la unidad piruvato descarboxilasa de la piruvato deshidrogenasa, en la fosforilasa kinasa, etc.) o por la unión en secuencia de dos o más ciclos de fosforilación-desfosforilación, proceso este último que sirve para amplificar los pequeños cambios de una señal o estímulo inicial (adrenalina, etc.), en analogía con la coagulación sanguínea.
- 4) La fosforilación es un medio de sobreimponer el efecto de un estímulo extracelular (hormona, neurotransmisor) sobre el estado metabólico intracelular de esa misma célula, el cual está en parte regulada por la regulación alostérica de metabolitos intracelulares (ATP, AMP, etc.).

ii) *ADP-ribosilación*. La introducción del grupo ADP-ribosilo, proveniente del NAD, a una proteína es un mecanismo de modificación covalente que ya consideramos al referirnos a la acción de las toxinas colérica y pertussis, respectiva-

mente, sobre las proteínas reguladoras N_5 y N_1 en el sistema de la adenilato ciclasa. Igualmente, la toxina diftérica provoca su efecto letal por ADP-ribosilación del factor-2 de elongación en la síntesis de proteínas, al cual bloquea, con lo que se detiene la síntesis proteica con el consiguiente daño para la célula.

iii) *Metilación, acetilación, etc., de proteínas.* Son importantes para la regulación en la cromatina y, por tanto, para el control de la expresión génica.

La *carboximetilación* de proteínas de membrana juega un importante papel en la regulación de funciones aparentemente tan diversas como las quimiotaxis de bacterias y leucocitos, secreción celular, movimiento flagelar y diferenciación celular. Existe una proteína-carboximetilasa que metila grupos carboxilos libres de residuos de glutamilo y aspartilo de proteínas mediante S-adenosilmetionina como dador de metilo, lo cual implica, a pH fisiológico, la neutralización de cargas negativas de la proteína. En sistema desmetilante revierte el proceso. Recientemente se ha demostrado que los espermios no móviles de algunos pacientes infértiles sólo tienen 1/4 de la actividad proteína-carboximetilasa de espermios normales, lo cual sugiere un importante papel para esta actividad enzimática en la movilidad de los espermios y fertilidad masculina.

b) *Proteolisis limitada*

La iniciación y regulación de funciones biológicas por proteolisis limitada es un mecanismo ampliamente difundido en los seres vivos. Se trata de un proceso irreversible, altamente específico, que convierte una proteína precursora en una forma biológicamente activa. El mecanismo se usa para regular un amplio rango de procesos en células eucarióticas, incluyendo no sólo la digestión, coagulación sanguínea y defensa (sistema del complemento) sino también el procesamiento de una serie de hormonas peptídicas y la síntesis del tejido conjuntivo.

vo. Ya hemos considerado algunos aspectos relacionados con el control de la actividad proteolítica misma en el acápite relativo a la interacción proteína-proteína. Un ejemplo de gran interés relacionado con el procesamiento de hormonas peptídicas es el del procesamiento para la producción de ACTH y endorfinas a partir de su proteína precursora, la proopiomelanocortina (POMC), en las células de la adenohipófisis, en respuesta al factor hipotalámico liberador de corticotropina (CRP, un péptido de 41 aminoácidos) y a la compleja regulación múltiple de otros factores estimuladores (vasopresina, catecolaminas) e inhibidores (glucocorticoides, somatostatina). Todos estos factores regulan la liberación de esta hormona del stress, la ACTH, la cual viene a representar la interacción entre el hipotálamo, hipófisis, la corteza y médula adrenales y, posiblemente, otros órganos. Dependiendo del tipo de stress experimentado, es probable que un número de hormonas diferentes puedan, aisladas o en combinación, afectar la cantidad y duración de la ATCH secretada. La interacción de los diferentes mediadores del stress puede actuar para el ajuste fino de las células secretoras de ACTH. A partir de un gen precursor para ACTH y β -LPH (hormona β -lipotrópica) se genera una "poliproteína" (POMC), la cual por proteólisis limitada va a originar diversos péptidos cuyas funciones contribuyen coordinadamente en la respuesta fisiológica al stress. La Fig. 7 esquematiza este proceso de tanta proyección en fisiopatología.

7.

LOS TRES PILARES DE LA UNIDAD DEL SER PLURICELULAR:
 SISTEMAS ENDOCRINO, NERVIOSO E INMUNITARIO.
 PROYECCIONES EN PATOLOGÍA

Ya habíamos señalado anteriormente que la información y la

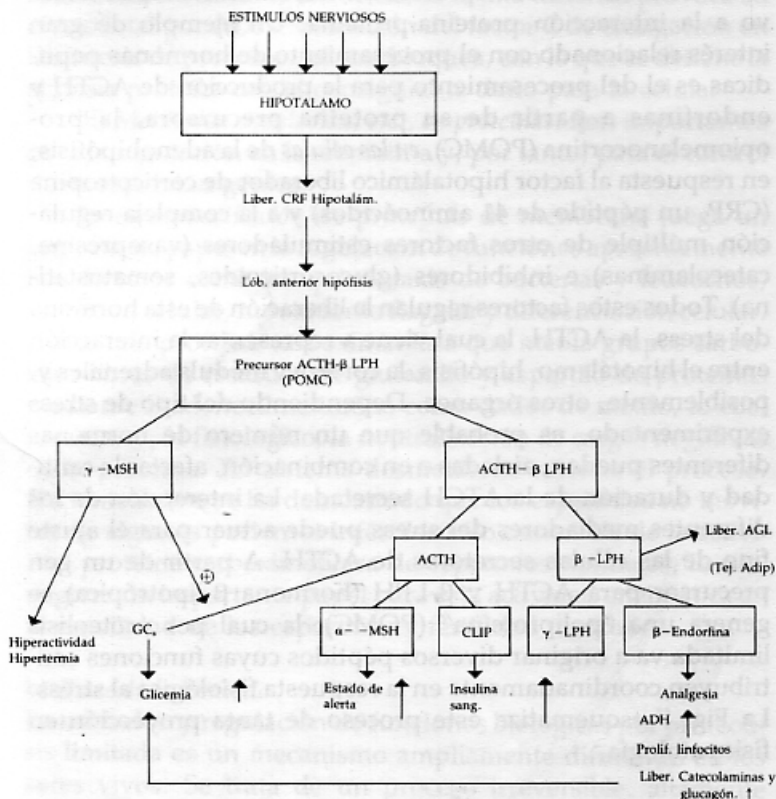


Figura 7. Papel de los péptidos provenientes del precursor ACTH-β LPH (POMC) en la respuesta al stress.

acción son los dos elementos fundamentales, a nivel molecular de la vida, que posibilitan la autorregulación del organismo siendo los sistemas endocrino, nervioso e inmunitario los tres pilares o vías de información que dan la unidad de acción del ser pluricelular. Todos los mecanismos analizados anteriormente intervienen en estos tres sistemas en forma preponderante y con grandes proyecciones a la Fisiopatología.

Así la disfunción de la proteína Ns es la base molecular de la alteración molecular de una endocrinopatía como es el *pseudohipoparatiroidismo* en que, a pesar de la capacidad de producción normal de parathormona, hay hipocalcemia debido a la insuficiencia de transducción del mensaje hormonal a la adenilato ciclasa en el hueso (bajan los niveles de AMP cíclico intracelular). Por otra parte en los *esquizofrénicos* se ha postulado una hiperactividad de las vías dopaminérgicas que van a la región mesolímbica y núcleo accumbens del cerebro. El tratamiento con flufenazina, fármaco bloqueador de los receptores dopaminérgicos, logra una significativa mejoría en muchos de estos pacientes. Se ha descrito muy recientemente una mayor activación de la adenilato ciclasa en el núcleo accumbens de pacientes esquizofrénicos, y ello parece deberse a una afinidad aumentada de la proteína Ns por el GTP al acoplarse el neurotransmisor dopamina a receptores D₁. También existen evidencias de distribuciones bimodales de las densidades de receptores para dopamina en los cerebros de esquizofrénicos, todo lo cual apunta a categorías o tipos moleculares distintos de esquizofrenia, lo cual permitiría con el tiempo una terapia más racional.

En cuanto al sistema *inmunitario*, ya hemos analizado el problema de la capacidad defensiva disminuida en el macrófago y granulocitos por la toxina de la Bordetella pertussis, la que, al inactivar a la proteína Ni, hace aumentar los niveles intracelulares de AMP cíclico disminuyendo así la actividad

fagocítica y quimiotáctica de esas células. En el *asma alérgico*, al interactuar el alérgeno con la IgE de la superficie de los mastocitos (células cebadas) del árbol respiratorio, los hace liberar histamina, la que actúa sobre los receptores H_1 de las células musculares lisas bronquiales, aumentando el Ca^{2+} citosólico (vía formación de IP_3 y salida de Ca^{2+} del retículo endoplásmico al citosol) y produciéndose la contracción de la musculatura bronquial que dificulta el paso del aire.

El macrófago activado desempeña, igualmente, un papel control no sólo para activar a los linfocitos inmunocompetentes B y T al exponer el antígeno fagocitado, sino que es capaz de producir una serie de señales tales como el *pirógeno leucocítico o interleukina-1* (una glicoproteína) causante de la fiebre. Este pirógeno endógeno genera un segundo mensaje, que es la prostaglandina E_2 (PGE_2), tanto en hipotálamo como en músculo esquelético. En el hipotálamo la PGE_2 hace subir los niveles intracelulares de AMP cíclico, con lo que sube el umbral hipotalámico de la temperatura y se produce la fiebre, típica del pirógeno. Este aumento de temperatura acelera reacciones enzimáticas defensivas como la misma producción de PGE_2 , proteólisis, etc.

Paralelamente el aumento de la PGE_2 en músculo esquelético lleva a la mialgia o dolor muscular típico de los procesos infecciosos febriles y a la activación lisosomal de proteasas que provocan degradación de proteínas musculares y, por lo tanto, mayor aporte de aminoácidos musculares con fines energéticos y de reparación, o sea, defensivos.

Esto explica el uso de fármacos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina, etc., que son analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, en procesos patológicos unidos a la liberación de pirógeno.

El hecho de que este pirógeno leucocítico favorezca además la producción y liberación de neutrófilos desde la médula

ósea, estimula la actividad de las poblaciones de fagocitos y linfocitos inmunocompetentes, así como la síntesis hepática de enzimas intracelulares y de proteínas ligante de Fe y Zn (con lo que inhiben el desarrollo de los gérmenes, proceso que requiere de estos metales) y la captación acelerada por el hígado de aminoácidos desde el plasma, parecen apuntar a que el pirógeno leucocítico representa una "hormona" del stress, que desencadena en diferentes tejidos respuestas distintas pero complementarias y benéficas para el organismo infectado o con traumatismo o inflamación, usando los grandes mecanismos de acoplamiento de la información a la acción (función).

Además, la evolución parece haber construido en esta "hormona" única (interleukina-1 o pirógeno leucocítico) la capacidad no sólo de estimular mecanismos vitales de defensa de las células contra la infección, sino también la de suministrar una temperatura corporal óptima para estos eventos. Este es un ejemplo más de la aseveración de que la naturaleza no es pródiga en mecanismos sino en moléculas y de que los progresos en medicina están íntimamente ligados a los universales bioquímico-moleculares. Se ha avanzado mucho en la comprensión de los mecanismos fisiológicos y patológicos. Ahora se requiere de una vigorosa aplicación de estos conocimientos al alivio y curación del ser que sufre, a través de una terapéutica integral e imaginativa.

BIBLIOGRAFIA

- BAXTER, J. y J. FUNDER: *Hormone Receptors*. N. Engl. J. Med. 301, 1149-1161, 1979.
- BERRIDGE, M.J.: *Inositoltris-phosphate and diacylglycerol as second messengers*. Biochemj. 220, 345-360, 1984.

- FISCHER, E.H.: *Cellular Regulation by Protein Phosphorylation*. Bull. Inst. Pasteur 81, 7-31, 1983.
- HOLZER, H. y R.C. HEINRICH: *Control of Proteolysis*. Ann Rev. Biochem. 49, 63-91, 1980.
- LARNER, J.: *Membrane signaling mechanisms in insulin action*. TIPS 5 (2) 67-70, 1984.
- NATHANSON, J.A. y P. GREENGARD: *Segundos Mensajeros en el Cerebro*. Ciencia e Investigación, p. 82-95. Oct. 1977.
- NUMA, S. y S. NAKANISHI: *Corticotropin- β -Lipotropin precursor—a multihormone precursor—and its gene*. TIBS 6 (10) 274-7, 1981.
- RASMUSSEN, H. y P.Q. BARRETT: *Calcium Messenger System: An Integrated View*. Physiol. Rev. 64 (3) 938-984, 1984.
- RUBINSTEIN, E.: *Diseases caused by impaired Communication among cells*. Scientific Amer., p. 78-87. March 1980.
- SAPAG-HAGAR, M.: *La Unidad Bioquímica del Hombre*. Rev. Col. Quím. Farmacéut. 34, p. 7-18. Oct-Dic. 1978.