

## EL ESTUDIO DE RECEPTORES CELULARES Y LA MEDICINA MODERNA

Dr. Jack M. Rozental

Instituto de Estudios Biomédicos, Universidad Nacional  
Pedro Henríquez Ureña

Los sistemas nervioso y endócrino juntos controlan desde nuestras reacciones metabólicas hasta nuestros pensamientos filosóficos. Para ello es necesario que existan sistemas de comunicación intercelular. Las células se comunican unas con otras a través de mediadores o mensajes químicos que viajan ya sea pocas micras, como lo hace la acetilcolina en la estimulación nerviosa, o grandes distancias, como por ejemplo la insulina, que es segregada al torrente sanguíneo para llegar a sus órganos blancos. Las células efectoras necesitan disponer de un sistema molecular capaz de reconocer al mensajero y de traducir su mensaje a una respuesta discreta por parte de la célula, el receptor.

Los receptores son sistemas moleculares de complejidad y localización variable. Los ensamblajes receptivos necesitan tener una configuración en su sitio activo, o sea, en el punto donde se unen al mensajero, complementaria a la estructura de la parte activa de este último. Además de configuración física, la configuración de lo que se llama la nube electrónica de ambas moléculas también debe ser complementaria para que permita el acercamiento de ambos y la posterior unión con transferencia de información del mensajero al receptor. Los receptores son siempre moléculas protéicas grandes, mucho más grandes que la molécula mensajera. Además, para ayudar a adaptarlo a su ambiente, el receptor puede tener azúcares en su superficie para mejor solubilizarlo en la fase acuosa, y/o puede estar asociado a lípido para aclararlo en la fase lipídica de la membrana. El receptor puede ser una proteína intrínseca de la membrana, cruzándola o no de lado a lado, tanto como puede ser extrínseca y estar en grados variables de asociación con otros componentes de la misma.<sup>1</sup>

El receptor debe poseer una gran afinidad por el mensajero (habilidad de formar complejos estables a bajas concentraciones) para que: a) — produzca una respuesta satisfactoria a concentraciones fisiológicas del mismo; y b) — pueda reconocer específicamente a éste por sobre todas las otras moléculas que impingien sobre la superficie celular en un momento dado.

Lo que sigue no pretende ser un tratado exhaustivo de lo que se conoce sobre receptores y su fenomenología e interacciones moleculares. Será un resumen de algunos de los sistemas mejor caracterizados, siguiéndolos de ejemplos que ayuden a demostrar que el tema de receptores abarca todo el espectro de la medicina.

### El Receptor de Hormonas Esteroides.

Hay varios tipos distintos de hormonas esteroides, entre éstos el estrógeno, la testosterona, los gluco- y mineralo-corticoides y la vitamina D. Estas sustancias son liposolubles y tienen la particularidad de que pueden penetrar hacia el interior de la célula sin necesidad de un transportador (o receptor) específico. Inmediatamente penetran la célula se unen, o son complejados por su receptor, una proteína en forma de bala que flota libre en el citoplasma. El complejo, ahora acti-

vado, se translada hacia el núcleo de la célula donde se une a sitios específicos de la cromatina y altera la producción de ciertos RNA mensajeros (mRNA), ya sea aumentándola o disminuyéndola y así controlando la síntesis protéica de la célula.<sup>2</sup>

Hay tumores de próstata<sup>3</sup> y de mama<sup>4,5,6</sup> que requieren estrógenos y/o andrógenos para su crecimiento. Estos se identifican midiendo los niveles de receptor en tejido tumoral, lo cual tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Es posible que receptores hormonales, por ejemplo en el cerebro jueguen un papel de importancia en la diferenciación e identidad sexual.<sup>7, 8, 9</sup>

### Receptor de Hormona Tiroidea.

El receptor para la hormona tiroidea se encuentra en la cromatina celular, o sea, en el núcleo.<sup>10</sup> Se sabe poco acerca del mecanismo de penetración de la molécula a la célula. En este caso también, la respuesta celular involucra alteraciones en la síntesis de mRNA por la célula. La forma de hormona tiroidea que presenta mayor afinidad por el receptor es la T<sub>3</sub>.

La hormona tirotrópica o estimulante de la tiroides (TSH) es producida en la hipófisis, y su nivel basal está determinado por la hormona liberadora de TSH (la TRH) del hipotálamo. Estas hormonas, junto con la hormona tiroidea, intervienen en un circuito de retroalimentación negativa para mantener niveles fisiológicos de la hormona tiroidea. Pero a veces el organismo produce un anticuerpo estimulador que se une al receptor del TSH en la glándula tiroides y le produce una estimulación continua. Esto resulta en una producción desenfrenada de hormona, la enfermedad de Graves y todas las manifestaciones del hipertiroidismo.<sup>11</sup>

### Receptores que utilizan el segundo mensajero.

Hay una gama de hormonas peptídicas y de catecolaminas cuyos efectos celulares son mediados por la producción intracelular de AMP cíclico (cAMP).<sup>10</sup> Estas hormonas, entre las cuales se incluyen la ACTH, FSH, LH, calcitonina y hormona antidiurética actúan sobre un receptor en la parte externa de la membrana celular. También se clasifica en este grupo al receptor de catecolaminas que media los efectos -adrenérgicos.

El complejo hormona-receptor activa la llamada proteína N o proteína reguladora del nucleótido de guanina (GTP) y el complejo N-GTP es el que directamente activa la adenil-ciclasa, la cual convierte una molécula de ATP en cAMP, el segundo mensajero. El cAMP luego activa ciertas enzimas llamadas kinasas que a su vez fosforilan otras enzimas, de esta manera activándolas o desactivándolas y produciendo así los cambios metabólicos específicamente deseados.<sup>10</sup>

Concomitantemente se activan dos metil-transferasas asimétricamente incrustadas en la membrana. Estas llevan a cabo la metilación sucesiva de fosfatidiletanolamina

(FC) en una serie de reacciones que involucran la adición de tres grupos metilo a la FE para formar la FC. Ambos la FE y la FC son fosfolípidos que se encuentran normalmente en la fase oleosa o lipídica de la membrana.<sup>1</sup> La FE, que se encuentra normalmente en el lado citoplasmático de la membrana se traslada hacia el lado externo a medida que sufre las metilaciones, asumiendo así la orientación normal de la FC que es hacia el exterior. Este cambio produce una disminución en la viscosidad de la membrana en ese microambiente permitiendo una mayor movilidad de complejos protéicos incrustados en ésta, o sea, el movimiento del receptor-hormona hacia la proteína N.<sup>24</sup>

Durante la digestión se produce un mensajero que le indica a las células del intestino delgado que deben segregar aproximadamente 2 litros de líquido a la luz intestinal. Este mensaje es mediado a través del sistema del segundo mensajero. La exotoxina del *Vibrio cholerae* se asemeja a este mensajero e hiperestimula al receptor, resultando en la producción de una excesiva cantidad de cAMP intracelular y la posterior secreción de 20 ó más litros de fluido hacia la luz intestinal. Al no poderse reabsorber este gran volumen en porciones más distales del intestino, se producen las grandes diarreas características de esta enfermedad.<sup>11</sup>

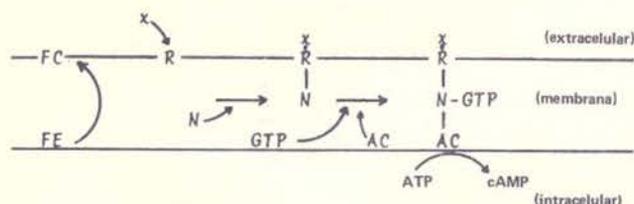


Figura No.1:  
Sistema receptor que utiliza al segundo mensajero. FE y FC son fosfolípidos, R es el receptor, N es la proteína reguladora, AC es la adenil-ciclasa, X es la hormona.

### Receptor de Acetilcolina.

La transmisión del impulso nervioso de célula a célula es un evento necesariamente rápido, no se dispone de una gran cantidad de tiempo para producir una respuesta al estímulo. El receptor para acetilcolina, uno de los neurotransmisores conocidos, es una macromolécula en la membrana post-sináptica del nervio que recibe el pulso pre-sináptico del neurotransmisor. Una vez se forma un complejo entre los dos, el receptor cambia de configuración, y siguiendo una serie de eventos pobremente caracterizados se altera la permeabilidad iónica de la membrana dando así inicio al impulso.<sup>12</sup>

En la miastenia grave se encuentra un anticuerpo circulante contra el receptor de acetilcolina que tiende a formar un complejo con él y a destruirlo. En algunos casos se encuentra paralelamente un tumor del timo, una glándula del sistema inmune.<sup>13</sup>

### Receptor de la Insulina.

Cuando la insulina se une a su receptor en la superficie celular se produce un cambio en la permeabilidad de la membrana a la glucosa.<sup>10,14</sup> El complejo insulina-receptor también se internaliza y se traslada hacia la membrana nuclear presumiblemente produciendo así los cambios metabólicos a largo plazo característicos de la estimulación insulínica. Existe la diabetes juvenil o insulinopénica en la cual no hay tras-

torno en los receptores. Pero además existe una diabetes en el adulto obeso donde la producción de insulina es normal o está aumentada. El problema aquí es una disminuída cantidad de receptores para la insulina en la membrana.<sup>15</sup> Cuando se disminuye la ingesta calórica y se pierde peso, su cantidad se normaliza y desaparece esta forma de diabetes. En la ataxia telangiectasia existe una disminuída afinidad del receptor por la insulina.<sup>11</sup>

### Receptores para los Sabores y los Olores.

Parecen existir una gran cantidad de receptores específicos para los sabores y los olores. Nadie sabe cuantos sabores u olores primarios hay. Es posible que un sabor u olor puro no estimule a un solo receptor sino a una combinación específica de receptores y así produzca una oleada, o firma, de impulsos característicos.<sup>16,17</sup> Estos receptores también aparentemente cambian de configuración con el estímulo y alteran la permeabilidad iónica de la membrana receptora. Se conoce poco sobre enfermedades del gusto y del olfato, pero hay casos, por ejemplo durante la terapia con penicilamina, en que se altera la sensibilidad del gusto. Se presume que el fármaco ha alterado la configuración de los receptores. Estos cambios pueden revertirse con la administración de iones metálicos que restauran la configuración de la proteína.<sup>18</sup> Por lo menos en el caso de estos receptores y también en el caso del receptor de la acetilcolina la configuración receptiva depende en parte del equilibrio entre las formas reducidas y oxidadas de residuos sulfhidríticos (SH vs. S-S) de la proteína.<sup>19, 20, 21</sup> La penicilamina puede reducir los S-S a SH y los iones metálicos, al quelar los SH restauran la función.

### Receptor para los Opiáceos.

Quizás la historia más interesante en el estudio de receptores involucra la investigación de la drogadicción a los opiáceos.<sup>22,23</sup> Como fruto de estas investigaciones se descubrieron las encefalinas, polipéptidos cerebrales que se comportan como opiáceos endógenos. Resulta que el receptor de los opiáceos es el receptor natural de las encefalinas. El estímulo constante con, por ejemplo morfina, incorrectamente le indica a la célula blanco que hay demasiada encefalina. Esto a su vez produce una disminuída liberación y un aumento catabolismo de encefalinas en las neuronas productoras. Una vez se quita el estímulo las neuronas se volverían abstinentes. Estudios en modelos celulares han demostrado que en este sistema interviene el esquema del segundo mensajero, pero aquí funciona en una forma invertida al sistema antes expuesto, o sea, que el estímulo opiáceo disminuye la producción de cAMP. Si estas células se incuban con opiáceos aumenta su nivel basal de adenil ciclasa y luego se requiere más opiáceo para disminuir el nivel de cAMP otra vez.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.— Notman DD, Kuratan Tan EM: Profiles of antinuclear Antibodies in Systemic Rheumatic diseases. *Ann Interna Med*: 83, 464-469, 1975.
- 2.— Lerner R, Michael, Boyle, A John, Hardin A, John Steitz A. Joan: "Two novel classes of small Ribonucleoproteins detected by antibodies Associated with Lupus Erythematosus. *Science*, Vol. 211, No.4479, 400, January, 1981.
- 3.— Hargraves MM, Rich mon d,H, Morton R: Presenting of two bone marrow elements: the tart cell and the "LE" cel. *Proc. staff meet Mayo Cli*, 23:23-28, 1948.
- 4.— Frío G. J., Quismoro F. P.: The LE factor and Antinuclear Antibodies. *Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Diseases*,

Edited by A. S. Cohen Boston, Little, Brown & Company 1975, PP. 159-205.

5.— TAN E. M., Reyes P. A., Fritzler M. J.: Autoantibodies as Biological Markers. Copyright 1978 by Elsevier North Holland Inc. Rud-don ed. Biological Markers of Neoplasia: Basic and Applied aspects.

6.— Reichlin M, Mattioli M: Antigens and Antibodies Characteristic of Systemic Lupus Erythematosus. Bull Rheum Dis. 24: 756-760, 1974.

7.— Tan EM, Rodnan GP: Profile of Antinuclear Antibodies in Progressive systemic sclerosis (PSS) Arth. Rheum. 18:430, 1975. (Abst).

8.— Wolfe J. F., Adelstein E, Sharp G. C.: Antinuclear Antibody with distinct Specificity for polymyositis, J. Clin. Invest. 59:176-178, 1977.

9.— Catalano A, Michael, Carson A, Dennis, Niederman C, James, Feorino Paus: Antibody to the Rheumatoid Arthritis Nuclear Antigen, its Relationship to in Vivo Epstein-BARR virus infection. J. Clin. Invest. 65, 1238-1242, Mayo, 1980.

10.— K. C. Ng, Perry J. D., Brown K. A., Holborow E. J. Anti-Rana Antibody: A marker For Seronegative and seropositive Rheumatoid Arthritis. Lancet March 1, 1980, 447-449.

11.— M. Martínez-Lavin, I. H. Vaughan, E.M. Tan: Autoantibodies and Spectrum of Sjögren's Syndrome. ANN. Inter. Med., 91: 185-190, 1979.

12.— Sharp G. C., Willian I. S., Tan E. M., Gould R. G., Holman, H. R.: Mixed Connective tissue disease: An apparently distinct Rheumatic disease Syndrome Associated with a specific Antibody to an extractable nuclear Antigen (ENA). Am. J. Med. 52: 148-159, 1972.

13.— Parker M. D.: Ribonucleoprotein antibodies: Frequency and Clinical Significance in Systemic Lupus Erythematosus, Scleroderma and Mixed connective tissue disease. J. Lab Clin Med. 82: 769-775, 1973.

14.— Kofflen D, Schur P. H., Kunkel H. G., Immunological studies Concerning the Nephritis of Systemic Lupus Erythematosus J. Exp. Med. 1967: 126: 607-23.

15.— Andres G. A., Accini L, Beiser SM, et al: Localization of fluorescein Labeled Antinucleotide Antibodies in Glomeruli of patient with active systemic Lupus Erythematosus Nephritis J. Clin. Invest. 49: 2106-18, 1970.

16.— González-Ortega ME, Santos G, Reyes P. A.: Anticuerpos Antinucleares negativos en el L. E. S. Arch. Inst. Nac. Cardiol. Mex.