

Grupo de investigación de receptores acoplados a proteínas G. (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa)

Las proteínas que modulan lo que oyen muchas células

Este grupo de investigación del CBM estudia el funcionamiento y la regulación de un receptor muy numeroso en la comunicación celular

Si imaginamos los mecanismos de señalización celular como sistemas de comunicación oral en los que las señales que se envían unas células a otras, en lugar de sustancias químicas, fueran sonidos, los receptores acoplados a proteínas G, los GPCRs, vendrían a ser los oídos de numerosas células, y las proteínas quinasas GRKs, los reguladores de lo que oyen o dejan de oír. Son componentes clave en multitud de funciones vitales y por ello, su mal funcionamiento está asociado a muchas patologías. Entenderlos mejor es el objetivo del grupo de investigación dirigido por Federico Mayor Menéndez, en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM).



Federico Mayor Menéndez.

Patricia Serrano Antolín

El catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Mayor Menéndez, inició la línea de investigación sobre los mecanismos de señalización y regulación de receptores acoplados a proteínas G en el CBM en 1989, cuando regresó a España tras una estancia con una beca postdoctoral Fulbright en el laboratorio de Robert J. Lefkowitz (donde se purificaron y clonaron por primera vez las proteínas GRKs) en la Universidad de Duke, en Carolina del Norte. Ahora cuenta con un grupo de 12 investigadores.

Explica que aunque ya se conoce mucho sobre los elementos esenciales que entran en juego en la comunicación celular, “falta por entender en detalle cómo se regulan y cómo se alteran en las situaciones patológicas, para intentar remediarlas”.

De hecho, los resultados científicos de las investigaciones en este área llevan generando nuevas dianas farmacológicas desde hace años. Alrededor del 60% de los fármacos del mercado se dirigen a receptores o a componentes de esos sistemas de señalización, porque son mecanismos que “controlan prácticamente todos los procesos vitales: la proliferación celular, la diferenciación, la migración, la coordinación entre tejidos, la percepción de la información del entorno, etc.”

Y de todos los componentes que interactúan en los complejos mecanismos de comunicación celular y de todos los procesos biológicos que regulan, desde el CBM, Mayor Menéndez ha elegido profundizar en la investigación de un tipo de receptores celulares, los acoplados a las proteínas G (GPCR), y en las proteínas que los regulan (las GRKs) con especial interés en sus funciones en el sistema cardiovascular, el sistema inmune y el sistema nervioso. “En ellos es donde más se expresan las GRKs, por lo que se piensa que es donde tendrán una función más relevante”.

Un receptor habitual

Al recibir un estímulo, ya provenga del exterior o del interior del organismo, las células que lo han recibido han de informar a otras células para que actúen en

Más del 50% de los fármacos actuales actúa sobre algún componente de los mecanismos de señalización celular

respuesta a él. Para ello, liberan una molécula, conocida como mensajero, que transporta la información, la señal, en forma de sustancia química hasta las células que tengan los receptores apropiados para *oírla*.

La señal encaja en el receptor celular “como una llave en una cerradura”, ilustra el científico. “Una llave tiene una forma única que se acopla a una cerradura determinada. Lo mismo pasa en Biología. Cada señal tiene una conformación molecular propia que encaja únicamente en un tipo de receptor específico”. Así, por ejemplo, la adrenalina, que es un mensajero, lleva una información distinta a la de otros mensajeros como los opiáceos o la insulina, porque su naturaleza química y su forma en el espacio son distintas.

Los receptores GPCRs son uno de los tipos de *cerraduras* más usados por las células. “Son una de las familias más numerosas del genoma, con entre 800 y 1.000 miembros, en los mamíferos, y son proteínas que median las acciones de una enorme variedad de tipos de mensajeros, como la adrenalina, la dopamina, los canabinoides, los opiáceos o las quimioquinas...”.

A pesar de su elevado número y de su implicación en funciones tan dispares como la visión, el dolor, la contracción cardíaca o la migración de leucocitos, “sorprendentemente parece que todos ellos están regulados por la misma familia de proteínas, las quinasas GRKs [G protein-coupled receptor kinases]”, que modulan tanto su funcionamiento, haciendo que sean más o menos activos, como su capacidad de unirse a otras proteínas.

En los procesos de señalización celular, una vez que el mensajero entra en contacto con el receptor, la célula decodifica la señal para transformarla en una señal intracelular, denominada segundo mensajero. Es esta sustancia “la que transmite y traduce la orden que lleva el primer mensajero para que las proteínas celulares hagan que la célula prolifere, se divida, se mueva, se muera...”.

El siguiente paso en esta cascada de señales lo realizan frecuentemente las proteínas quinasas, que se encargarán de activar o desactivar proteínas, mediante el proceso de fosforilación, para que lleven a cabo una determinada acción. Las quinasas modifican la actividad de las proteínas introduciendo grupos fosfatos en ellas, y las fosfatasas las retornan a la situación inicial, eliminando fosfatos. “La fosforilación o la desfosforilación es una herramienta muy frecuentemente utilizada por el organismo para controlar las funciones vitales”.

Mayor Menéndez ejemplifica el proceso, usando como muestra lo que sucede en el organismo ante un estímulo exterior de alarma. “Si una persona se asusta ante un grito inesperado, por ejemplo, su corazón comenzará a latir más rápido. En ese breve periodo entre el grito y la reacción del organismo, el sistema nervioso ha enviado una señal nerviosa al corazón, mediada por noradrenalina, un mensajero que actúa sobre las células del corazón, los cardiomiocitos. Éstas habrán generado un segundo mensajero, el AMP cíclico, que estimula a las proteínas quinasas que, a su vez, habrán fosforilado a otra serie de proteínas que son las que en último lugar hacen que el corazón se contraiga más deprisa”.



Mayor Menéndez en uno de los laboratorios del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa

Se ha observado que las proteínas GRKs, que modulan los receptores celulares GPCRs, aparecen alteradas en numerosas patologías

Fallos en la comunicación

“Todos los procesos biológicos se pueden entender como un entramado continuo de cambios de conformación, de cambios en la localización y la forma que tienen en el espacio las proteínas”, argumenta el bioquímico. Y todos esos cambios están regulados para que se produzcan dentro de unos parámetros. Esa cascada de señales o sistema de relevos que se produce ante un estímulo interno o externo no termina con la acción de las proteínas modificadas por las quinasas, sino que los sistemas celulares cuentan también con “mecanismos para volver a ordenar todo lo que ha desordenado esa señal”. De no ser así, en nuestro ejemplo de aumento de la contracción cardíaca ante una señal de alarma, la taquicardia no pararía.

Muchas patologías surgen como consecuencia de alteraciones, genéticas o exógenas, de esa capacidad de volver a la normalidad. “El principio general es que se pierde la capacidad homeostática. Por ejemplo, algunos tipos de cáncer están relacionados con vías de quinasas que no están reguladas, y en lugar de estar activas sólo cuando deberían estarlo, lo están siempre, con lo que descontrolan el crecimiento”.

En lo referente a las GRKs, que modulan la capacidad de respuesta de los receptores acoplados a las proteínas G, el grupo de Mayor Menéndez y otros laboratorios han observado que en algunos procesos patológicos estas proteínas están alteradas, aumentadas o disminuidas. En patologías cardiovasculares, como el fallo cardíaco congestivo, la hipertrofia cardíaca o la hipertensión, la expresión de estas proteínas aparece generalmente aumentada, mientras que en las patologías inflamatorias, como la artritis reumatoide, suelen estar disminuidas.

“Nuestro planteamiento es que el funcionamiento de muchos sistemas de señalización implicados en las funciones del sistema cardiovascular o del sistema inmune dependen de la mayor o menor expresión y funcionalidad de GRKs”, explica el investigador. La clave está en entender cómo estas GRKs suben o bajan sus niveles de función y/o expresión (es decir, cuándo hay más y cuándo hay menos), qué señales les dicen que aumenten o disminuyan su expresión o su actividad.

Para dilucidar ese aspecto, el laboratorio de Mayor Menéndez trabaja en varios frentes. Uno de ellos es el transcripcional. El organismo puede regular los niveles de expresión de GRKs mediante la transcripción de ADN a ARN, que generará con ello nuevas proteínas. Desde este enfoque, desarrollan una serie de estudios en distintos tipos celulares del sistema cardiovascular y del sistema inmune “para intentar entender en qué contextos fisiológicos aumenta o disminuye esa transcripción”. Así, han observado, por ejemplo, que cuando se activan los linfocitos T, también se activa la expresión de estas proteínas, y que por el contrario, cuando hay muchos radicales de oxígeno, disminuye su expresión.

Una segunda perspectiva de estudio de la regulación de GRKs se dirige a descubrir si estas quinasas, pueden ser a su vez fosforiladas por otras proteínas quinasas. “Si se produce fosforilación en las GRKs, éstas cambiarían su forma y su actividad”, y si este proceso se produce en exceso o en defecto puede ser una causa de que en determinadas enfermedades su función se vea alterada.

“La expresión de proteínas también es el resultado del balance entre las proteínas

que hacemos y las que destruimos, y parece que las GRKs tienen unos mecanismos de destrucción muy controlados". Entender qué señales gobiernan su degradación es el objetivo de la tercera estrategia de investigación sobre el control de los niveles de expresión y funcionalidad de las GRKs. Los resultados de las tres aproximaciones experimentales son correlacionados con cambios en la señalización a través de estos receptores en las diferentes patologías, "para tratar de entender cómo se alteran los diferentes mecanismos de regulación de estas proteínas bajo determinadas circunstancias patológicas".

A la hora de aplicar estos conocimientos en la búsqueda de tratamientos, "hay muchas maneras de hacerlo, porque hay muchos componentes sobre los que intervenir". Así, hay fármacos (antagonistas) que frenan o reducen la disfunción por exceso de función del sistema de señalización, bloqueando el sitio de unión del mensajero endógeno impidiendo así que la señal se transmita, o fármacos (agonistas) que tratan de corregir la disfunción por defecto, supliendo a los mensajeros endógenos que las células no producen en cantidad suficiente. Hay otros casos en los que se interviene en la acción del segundo mensajero, haciendo que esté presente más o menos tiempo, o directamente modificando las quinasas que transmiten las señales intracelulares. Es decir, "podemos regular la actividad o de los primeros mensajeros, fuera de la célula, o de las vías de comunicación, dentro de la célula, para intentar corregir lo que esté alterando la actividad de los procesos celulares".

"Todas las células de nuestro organismo están hablando siempre las unas con las otras y controlando que los procesos fisiológicos no se alejen de unos parámetros compatibles con la salud. Como todo en Biología" -remata Mayor Menéndez haciendo uso de una cita del Nobel Sydney Brenner- los mecanismos de comunicación celular no son sistemas perfectos, sino tan sólo satisfactorios".

La ciencia exige responsabilidad

La Biología Molecular es un área muy activa y competitiva, en la que para que un grupo de investigación pueda mantener una buena posición dentro del panorama internacional, necesita de una amplia y prolongada financiación. Federico Mayor Menéndez, científico firmante de la propuesta de un Pacto de Estado por la Ciencia, presentada el pasado febrero por un grupo de prestigiosos científicos del área de las Biotecnologías, parte de su experiencia para ilustrar la situación de la ciencia en España y explicar el por qué de esta iniciativa.

Para Mayor Menéndez, el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, que su padre, Federico Mayor Zaragoza inauguró como director en 1975 y él mismo dirigió de 1998 a 2002, dispone de "una buena infraestructura científica, y en el contexto de la financiación en España, no nos podemos quejar, sin embargo si nos comparamos con la financiación de grupos de los Estados Unidos, sus ayudas son 5 ó 6 veces mayores que las nuestras".

Con ello, quiere evidenciar que la ciencia española vive una situación de desventaja, que "debemos tratar de paliar para que España tienda a una economía basada en el conocimiento y no sea principalmente un país de servicios". Para ello, el Pacto aboga por un acuerdo de todas las fuerzas políticas "para tomarse en serio la ciencia, y dotarla de un escenario estable y con mayores recursos económicos con independencia de los vaivenes políticos".

Sin embargo, para el científico, nada de este acuerdo por la ciencia será "duradero" si no está respaldado por un apoyo social. "Es la sociedad la que debe demandar a los políticos que apoyen la ciencia, que cumplan sus compromisos de aumento de la financiación y de reforma del sistema. Todos debemos ser responsables, la sociedad, los políticos, los medios de comunicación y los científicos".

FICHA TÉCNICA

Grupo de investigación de receptores acoplados a proteínas G

Centro: Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM) Facultad de Ciencias.
Universidad Autónoma de Madrid

Coordinador: Federico Mayor Menéndez

Dirección: Campus de Cantoblanco. Carretera de Colmenar, km 15. 28049 Madrid

Teléfono: 91 397 48 65

Fax: 91 497 47 99

Email: fmayor@cbm.uam.es

Página web del grupo: <http://www2.cbm.uam.es/fmayor/>

Líneas de investigación: Señalización celular mediada por receptores de siete dominios transmembrana y papel fisiopatológico de sus mecanismos de regulación (Mecanismos de control de la función, expresión y estabilidad de GRKs y su relación con situaciones patológicas; Definición del conjunto de interacciones e interconexiones funcionales de las GRKs y Estudio del efecto de cambios en la expresión/funcionalidad de GRKs y arrestinas sobre vías de señalización y procesos celulares modulados por GPCR del sistema cardiovascular o por receptores de quimioquinas); Estudio de la relación entre sistemas de señalización y la enfermedad de Alzheimer (en colaboración con otros laboratorios del CBM).