

Función de los receptores hormonales en la farmacología moderna

ARTURO ZARATE*

Los *receptores* son macromoléculas de naturaleza proteica alojados en las células, en la membrana y/o en el citoplasma, capaces de reconocer y acoplarse con moléculas que transportan un mensaje químico. Gracias a estas propiedades de los receptores, la célula es capaz de recibir la información biológica, procesarla y finalmente desencadenar las reacciones bioquímicas que originan la respuesta celular. Debido a su estructura proteica, los receptores presentan una conformación espacial que les permite reconocer otras moléculas y acoplarlas mediante una unión físico-química específica. La afinidad, saturación y energía de enlace son reguladas por la estructura química de ambas moléculas: el receptor y el agente ligado. Algunas moléculas se acoplan de manera parcial con el receptor y ello origina un mensaje incompleto; también se puede producir un acoplamiento inespecífico. Si una molécula sintética, similar a la molécula natural entra al organismo. La caracterización de los mensajeros químicos ha permitido sintetizarlos y utilizarlos farmacológicamente buscando «engañar» a los receptores celulares y producir ciertos efectos. Los compuestos sintéticos se denominan *estimuladores e inhibidores análogos*. Los análogos de tipo estimulador prolongan la acción biológica a través de varios mecanismos: mantenerse más tiempo ligados, presentar mayor afinidad y degradarse a velocidad menor. Los análogos inhibidores presentan una configuración parecida a la molécula natural para que sean reconocidos por el receptor, pero carecen de ciertos detalles necesarios para imprimir la acción bioquímica, es decir, se acoplan, pero no detonan la cadena de reacciones celulares. Los conceptos anteriores se pueden expresar de otra manera: el funcionamiento correcto de los organismos multicelulares requiere de

un sistema coordinado de señales, el cual se compone de 1) los *mensajeros* de variada estructura, 2) los *receptores* que reconocen específicamente a los anteriores y 3) la *maquinaria bioquímica* celular que procesa, traduce y responde al mensaje.

Fallas estructurales en los mensajeros y/o los receptores resultan en incoordinación o en ausencia de la comunicación intercelular lo cual se puede manifestar con patología y trastornos clínicos diversos como cardiopatías, diabetes mellitus, obesidad, esterilidad, artritis, arterioesclerosis y neuropatías, entre otras. En teoría estos trastornos se podrían corregir mediante síntesis de moléculas y manipulación farmacológica del binomio «mensajero-receptor». La farmacología ha desarrollado drogas que alcanzan su destino de manera selectiva y permiten controlar la respuesta celular al tiempo de minimizar los efectos secundarios.

El uso de computadoras y los conocimientos de ingeniería genética han facilitado el avance farmacológico, pues permiten determinar la estructura tridimensional de las proteínas y los polipeptidos, y conocer así los «huecos y prominencias» en la superficie molecular, los cuales son finalmente los que les confieren a las moléculas la capacidad de atraparse y de unirse. También pueden predecir el sitio de acción exacto, el dominio, de cualquier molécula. Es decir, los secretos de la actividad biológica de una proteína se encuentran envueltos en una estructura tridimensional.

Hace apenas dos años James W. Black recibió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología por sus contribuciones en la farmacoterapia. Black trabajó con los receptores de membrana, también conocidos como de «superficie celular», y pudo así sintetizar los agentes *antagonistas o bloqueadores* capaces de impedir que los receptores sean un eslabón con la respuesta celular. Sus investigaciones se basaron en el conocimiento de que la adrenalina ejerce su acción a través de dos tipos de

* Académico titular. Investigador Nacional. Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas. Instituto Mexicano del Seguro Social.

receptores: alfa y beta. Después se logró sintetizar un bloqueador beta adrenérgico (hidrocloruro de propranolol), capaz de inhibir la acción de la adrenalina sobre el corazón y los vasos sanguíneos periféricos que, al acoplarse con el receptor genera relajación del músculo cardíaco y mejora su oxigenación.

Pronto se popularizó el uso clínico de este tipo de drogas para tratar la angina de pecho, la insuficiencia coronaria, las arritmias cardíacas y la hipertensión arterial. Estas observaciones permitieron reconocer dos tipos de receptores de la histamina: uno en la mucosa respiratoria (receptor H_1), y otro en las células de la superficie mucosa del tubo digestivo (receptor H_2). Al establecer que los antihistamínicos sólo bloquean los receptores H_1 se explicó por qué no tienen utilidad en el tratamiento de la úlcera péptica. Investigaciones subsiguientes lograron sintetizar una droga con acción sobre los receptores H_2 , la cimetidina, precursor de una extensa familia de medicamentos antiulcerosos. El mismo fundamento permitió desarrollar agentes antagonistas y/o bloqueadores enzimáticos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial o los inhibidores de la reductasa, útiles en la terapéutica de la hipercolesterolemia para prevenir la arteroesclerosis. Los bloqueadores enzimáticos son aún más promisorios pues al conocerse mejor la estructura del sitio de la interacción enzima-sustrato se puede modificar farmacológicamente con mayor facilidad.

En la actualidad es posible sintetizar fragmentos de una molécula proteica o modificar la secuencia de los aminoácidos para obtener análogos moleculares de uso farmacológico. Así se logró sintetizar una molécula se-

mejante a la enzima ATP o activadora del plasminógeno, afin únicamente a los coágulos de formación reciente y por ende eficaz en la prevención del infarto miocárdico.

Por otra parte, las proteasas desempeñan la función de «tijeras bioquímicas» y al cortar cadenas de aminoácidos producen proteínas de estructura deseada. Por ejemplo, en el caso de la fibrosis quística, se puede establecer la secuencia de aminoácidos de la proteína anormal mediante la ingeniería genética y, modificando su estructura, desarrollar fármacos apropiados para esta enfermedad. En el campo de la infectología sobresalen estudios relativos al virus del SIDA. En ellos se demuestra que el virus produce una proteasa esencial en su replicación. Esta proteasa funciona como una especie de tijera bioquímica, corta las cadenas de aminoácidos de la proteína y permite que los fragmentos se reorganicen para formar un nuevo virus. Se pretende crear una sustancia que embone en el sitio activo de la proteasa y lo ocupe e impida la duplicación del virus. En la actualidad se utiliza AZT para la medicación del SIDA; se pega a una de las proteínas involucradas en la replicación viral, pero como no es selectiva, se acopla también con otras proteínas, como las que se encuentran en los eritrocitos y ocasiona anemia severa.

La farmacología se encuentra en la avenida de grandes realizaciones al apoyarse en la ingeniería genética, en el reconocimiento de la estructura espacial de las moléculas mediante computadoras, en el desarrollo de técnicas eficientes para la síntesis de proteínas y en los avances del conocimiento fisiopatológico de algunas enfermedades. La síntesis y la manipulación de los receptores permiten diseñar nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos.

