

## Nuevas funciones de la heparina dentro de las células

Fabio Salamanca-Gómez\*

La heparina es un polisacárido sulfatado, producido por todos los mamíferos y sintetizado exclusivamente por los mastocitos. En estas células se almacena en los gránulos secretorios formando complejos con la histamina y con varias proteasas mastocitarias.

Desde el descubrimiento de la heparina por un estudiante de medicina en la segunda década de este siglo, este producto natural ha llegado a ser uno de los más empleados como agente terapéutico por sus propiedades antitrombóticas.

Resulta paradójico, sin embargo, que a pesar de estas propiedades la heparina endógena no se encuentre normalmente en la sangre y, por lo mismo, no participe en los mecanismos de la coagulación.

Como los mastocitos son células efectoras en las respuestas inflamatorias e inmunológicas, la heparina influencia estos procesos en el organismo.

La heparina se sintetiza a través de una serie de reacciones enzimáticas mediante las cuales sus precursores son sulfatados. El paso inicial, que resulta esencial para esta síntesis, está catalizado por la enzima glucosaminil-N-deacetilasa/N-sulfotransferasa-2 (NDST-2).

Con el objeto de estudiar las funciones fisiológicas de la heparina, recientemente dos grupos en forma independiente<sup>1,2</sup> desarrollaron ratones transgénicos, con mutaciones inducidas en el gen que codifica la enzima mencionada y que, por consiguiente, carecen de heparina sulfatada.

Estos animales deficientes en el gen NDST-2 son viables y fértiles pero tienen pocas células mastocitarias, las cuales tienen alteraciones morfológicas y presentan cantidades muy reducidas de histamina y proteasas celulares.

El grupo de Estados Unidos<sup>1</sup> encontró que los animales homocigotos para la pérdida del gen presentaban el fenómeno de la reacción anafiláctica cutánea pasiva al administrar el antígeno y la inmunoglobulina E. Estos hallazgos muestran que la heparina completamente sulfatada no es esencial para la expresión de la histamina en cada población de células mastocíticas.

Las células que perdieron los gránulos metacromáticos también presentaban muy pocas cantidades de proteasa de mastocitos 4 (mMCP-4, por sus siglas en inglés), de mMCP-5 y de carboxipeptidasa A (mMC-CPA), pero tenían cantidades normales de mMCP-7.

El grupo sueco<sup>2</sup> encontró que las células de los animales deficientes en el gen NDST-2 tenían concentraciones normales de condroitin-sulfato, pero 50 veces menos de triptasa, 30 veces menos de quinasa y 17 veces menos de contenido de histamina. Por otra parte, tenían una población de mastocitos de solo la cuarta parte de la encontrada en los animales normales.

Los hallazgos de Humphries y cols.<sup>1</sup> y de Forsberg y cols.<sup>2</sup> demuestran que la heparina, mediante un mecanismo postranslacional, controla los niveles de proteasas específicas en las células mastocíticas.

\* Académico titular.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca Gómez Jefe, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020

Como los mastocitos participan en las reacciones alérgicas en otras condiciones inflamatorias crónicas y agudas<sup>3</sup> los animales transgénicos desarrollados por estos investigadores,<sup>1,2</sup> no sólo constituyen un modelo experimental para el estudio de las importantes funciones de la heparina, sino también para la investigación de nuevas aproximaciones terapéuticas en estas entidades tan frecuentes en la población general.

## Referencias

1. **Humphries DE, Weng GW, Friend DS, Gurish MF, Qin WT et al.** Heparin is essential for the storage of specific granule proteases in mast cells. *Nature* 1999;400:769-772.
2. **Fersberg E, Pejler G, Ringvall M, Lunderius C, Tomasini-Johansson B et al.** Abnormal mast cells in mice deficient in a heparin synthesizing enzyme. *Nature* 1999;400:773-776.
3. **Galli SJ, Ershil BK.** The two faces of the mast cell. *Nature* 1996;381:21-22.