

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### Mecanismos moleculares de comunicación entre células: claves para el diseño de nuevos fármacos y la medicina personalizada

**Cristina Murga**

Dpto. de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid y Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa"

#### Biografía

La Dra. Cristina Murga se licenció en Ciencias Biológicas (especialidad en Bioquímica y Biología Molecular) por la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) en 1991. Recibió el segundo premio Nacional de Licenciatura en 1992 y obtuvo el doctorado en Bioquímica y Biología Molecular en 1996 trabajando en transducción de señales por receptores acoplados a proteínas G (GPCR) bajo la dirección del Dr. Federico Mayor Menéndez.

Más tarde realizó una estancia postdoctoral de casi 5 años en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en Bethesda (EEUU) en el laboratorio del Dr. Silvio Gutkind donde caracterizó la activación de la ruta de supervivencia de Akt por GPCR. También describió nuevos papeles de varias isoformas de PI3K en la transducción de señales dependientes de proteínas G. Actualmente es profesora Titular en el Departamento de Biología Molecular de la UAM y vicedirectora del Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa". Sus líneas de investigación se centran en diferentes vías de transducción de señales con énfasis en aquellas en las que interviene la quinasa GRK2 y en sus efectos fisiopatológicos.  
<http://www.sebbm.es/>

#### HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

#### Resumen

**Las cascadas de señalización son redes de interacciones que se activan en el interior de las células en respuesta a hormonas y otros estímulos extracelulares. Conocer los mecanismos moleculares y la arquitectura de estas cascadas es la base para identificar las terapias más eficaces para cada paciente y para el desarrollo de nuevos fármacos.**

#### Summary

**Signalling cascades are networks that are activated inside cells in response to hormones and other extracellular stimuli. The study of the molecular mechanisms and the architecture of these cascades underlies the identification of the most efficient therapy for a given patient as well as for the development of new medicines.**

La comunicación entre células o señalización celular es un proceso esencial en la vida de todos los organismos, muy particularmente en la de los más complejos. El ser humano está compuesto de decenas de billones de células y necesita coordinar las respuestas de varios órganos para ejecutar funciones vitales tan importantes como el movimiento, el desarrollo o la digestión. Células muy dispares y a menudo lejanas entre sí deben "ponerse de acuerdo" y, para ello, utilizan moléculas mensajeras extracelulares como las hormonas, los neurotransmisores, iones o gases solubles (1).

Los mecanismos moleculares de la señalización celular son diversos aunque muy conservados entre especies, desde plantas a vertebrados superiores. En muchos casos se encargan de convertir la presencia de una hormona, un metabolito, o un fotón en una señal que la célula pueda interpretar. Por ello, el proceso de comunicación entre células se denomina "transducción de señales" (1). Este término indica que la información debe ser no sólo detectada, sino además transformada dentro de la célula en una forma química o física adecuada para disparar un efecto biológico, al igual que las ondas de televisión son convertidas en imágenes por nuestro aparato receptor.

Las proteínas receptoras localizadas en la membrana de todas las células son sólo el primer paso de una serie de reacciones químicas que involucran otras proteínas intracelulares y que denominamos cascadas de señalización (2). Hoy conocemos que con un número limitado de estas cascadas se pueden transmitir las señales de cientos de mensajeros extracelulares diferentes. La arquitectura de esas cascadas y sus conexiones entre sí formando redes de interacciones ("interactomas") son las claves para que una señal no sólo se propague en el interior de una célula, sino que además se pueda amplificar, distribuir, transformar, controlar, apagar o ser enviada a subgrupos concretos de proteínas efectoras (2). Algo similar sucede en la comunicación entre individuos: tras recibir un WhatsApp, por ejemplo,

reenviamos el mensaje a un grupo, a personas concretas, lo compartimos de manera más general colgándolo en nuestro muro de Facebook o, simplemente, lo eliminamos. Así, la presencia de una hormona puede activar grupos de proteínas citosólicas, mitocondriales, nucleares, etc.; iniciar procesos rápidos (la neurotransmisión se efectúa en milisegundos) o provocar una reprogramación celular más lenta (el desarrollo fetal dura meses), entre otras opciones.

La señalización celular ha sido estudiada en detalle en las últimas décadas (3). Así conocemos que la misma hormona o neurotransmisor puede disparar distintos perfiles de activación de su cascada de señalización en una misma célula si ha variado el entorno o ciclo vital de ésta, y que ello aporta información adicional a la mera presencia de la hormona. Siguiendo con nuestro símil en humanos, podemos utilizar múltiples tipos de entonación para una misma palabra, transmitiendo así información adicional a su significado. Ésta puede ser interpretada de modo diferente por distintas personas, o bien por una misma persona dependiendo de cuándo la reciba. Un ejemplo sería la adrenalina: capaz de relajar o contraer distintos tipos de vasos sanguíneos, y actuar además en el corazón aumentando el ritmo y fuerza del latido. Mediante estos efectos específicos de cada tipo celular, la

adrenalina provoca una respuesta multi-orgánica integrada y asegura el suministro de sangre a los tejidos en situaciones de estrés.

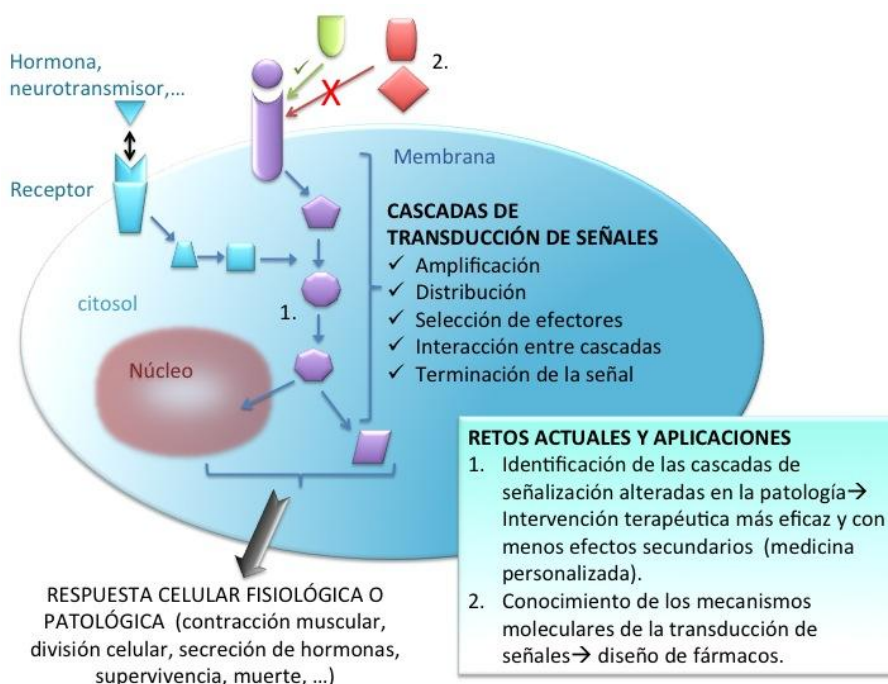
Recientemente se han incorporado técnicas muy sensibles para cuantificar el grado de activación de estas cascadas incluyendo resolución espacial y temporal (3). Esta comprensión profunda de la señalización celular a un nivel molecular y cuantitativo es esencial para la aplicación real de la medicina personalizada (4), y para el diseño y desarrollo de nuevos fármacos. En el primer caso, la identificación de las rutas de transducción de señales alteradas en una patología y un paciente concreto puede ayudar a seleccionar un medicamento con mayor eficacia y menores efectos adversos que otros tratamientos más generales. Hoy en día podemos utilizar fármacos diseñados para detener ciertos tipos de tumores de manera selectiva. Por ejemplo, aquéllos cuya progresión depende de una cascada de señalización concreta, como puede ser la del receptor de estrógenos en cánceres de mama sensibles al tratamiento con tamoxifeno.

Finalmente, el conocimiento de las bases físico-químicas de las interacciones entre moléculas señalizadoras permite diseñar y producir fármacos basados en la estructura de la proteína causante de

la enfermedad. Tal es el caso del Imatinib (Gleevec), una molécula creada para unirse y bloquear la proteína Bcr-Abl (5) responsable de la leucemia mieloide crónica y que es capaz de curar al 90% de estos pacientes. Existen también fármacos que son anticuerpos generados contra proteínas señalizadoras concretas y que muestran una alta eficacia terapéutica. Así, la herceptina se une al receptor HER-2 impidiendo su señalización y deteniendo el crecimiento de tumores de mama dependientes de esta cascada. Otros biofármacos se inspiran en moléculas endógenas que regulan cascadas de señalización o respuestas biológicas implicadas en una patología como los interferones, o la insulina para el tratamiento de la diabetes. Las nuevas generaciones de medicamentos basados en la señalización celular son ya una realidad en la práctica clínica y confirman el éxito de la investigación "translacional" en el campo de la biomedicina molecular.

## Referencias

1. [https://es.m.wikipedia.org/wiki/Señalización\\_celular](https://es.m.wikipedia.org/wiki/Señalización_celular)
2. BIOLOGIA MOLECULAR DE LA CÉLULA. Ed. Garland Science. Autores Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter.
3. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 14, 393-398 (June 2013) | doi:10.1038/nrm3581. Signalling change: signal transduction through the decades. <http://www.nature.com/nrm/journal/v14/n6/full/nrm3581.html>
4. Rincón del profesor: SEBBM. Abril 2015. El papel clave de la bioinformática en el tratamiento personalizado del cáncer. Fátima Al-Shahrour. [http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/el-papel-clave-de-la-bioinformatica-en-el-tratamiento-personalizado-del-cancer--\\_1132](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/el-papel-clave-de-la-bioinformatica-en-el-tratamiento-personalizado-del-cancer--_1132)
5. [http://www.proteopedia.org/wiki/index.php/Bcr-Abl\\_and\\_Imatinib\\_\(STI571\\_or\\_Gleevec\)](http://www.proteopedia.org/wiki/index.php/Bcr-Abl_and_Imatinib_(STI571_or_Gleevec))



**Figura. Esquema de la señalización celular y sus posibles aplicaciones.**