

19 DE ENERO DE 2005

Guía para nuevas drogas de fertilidad

Unos investigadores ahora tienen una idea mucho mejor de la forma en la que funciona la hormona folículoestimulante (FSH, por sus siglas en inglés), una de las drogas de fertilidad que se utiliza con más frecuencia. Los estudios también proporcionan ideas para crear una nueva generación de medicaciones orales para tratar la infertilidad.

El detalle exquisito de las imágenes producidas por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Wayne A. Hendrickson y su colega Qing Fan comienza a indicar por primera vez la forma en la que la hormona FSH se une a un segmento clave de su receptor ubicado en la superficie celular. La unión subsiguiente de la hormona a su receptor estimula la maduración de los folículos ováricos en las mujeres o la producción de espermatozoides en los hombres.

"Este trabajo proporciona muchas hipótesis bastante específicas que ahora podemos probar a medida que tratamos de entender el proceso de activación del receptor."

— **Wayne A. Hendrickson**

Las pistas que se obtengan a partir de esta estructura podrían ayudar en el desarrollo de mejores drogas de fertilidad o anticonceptivos para hombres y mujeres. Hendrickson y Fan, ambos en la Universidad de Columbia, publicaron los detalles de la estructura en un artículo publicado en el número del 20 de enero de 2005, de la revista *Nature*.

“Aunque se ha conocido la naturaleza de FSH y de otras hormonas glicoproteicas por más de 30 años, todavía no hay drogas terapéuticas oralmente activas”, escribió James A. Dias del Centro Wadsworth en Albany, en NY, en un comentario en la revista *Nature*. “Pero se podría desarrollar tal droga algún día, gracias a los resultados presentados por Fan y Hendrickson”.

“La estructura cristalina de FSH cuando forma un complejo con el dominio extracelular del receptor de FSH es un logro importante en el campo de las hormonas glicoproteicas y de los receptores acoplados a proteínas G”, dijo Dias en una entrevista. “Por diez años hemos tenido la ‘llave’. Es decir, la

estructura cristalina de la hormona.... Ahora no sólo tenemos la cerradura, sino la llave metida en la cerradura”, dijo.

Los investigadores están entusiasmados de la misma manera con el plano arquitectónico de FSH y de su receptor porque podría ayudar a desenmarañar el marco estructural de un trío formado por las hormonas luteinizante (LH, por sus siglas en inglés), gonadotropina coriónica (CG, por sus siglas en inglés) y hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés).

Hendrickson reconoce que muchos estudios bioquímicos de otros investigadores contribuyeron piezas al rompecabezas de la forma en la que FSH se asocia con su receptor en la superficie celular. Esos estudios indicaban que FSH podía funcionar en gran medida como LH, CG y TSH. Hendrickson dijo que es importante hacer referencia a la estructura de FSH, que había sido resuelta por Dias y sus colegas en el Centro Wadsworth del Departamento de Salud del Estado de Nueva York.

Receptores tales como el de FSH son los interruptores que se sitúan en la membrana celular. Cuando se activan por una señal molecular, tal como una hormona, los interruptores activan procesos celulares específicos. En el caso del receptor de FSH, la activación estimula la producción de óvulos y de espermatozoides en las células reproductivas.

Hasta ahora los investigadores no comprendían los detalles claves sobre la forma en la que FSH interactúa con su receptor, en gran parte porque el complejo nunca había sido cristalizado y examinado a nivel molecular. Por lo tanto, Qing Fan se propuso producir cristales del complejo para utilizarlos en la determinación de su estructura utilizando cristalografía de rayos X. Mediante esta técnica analítica utilizada extensamente, los rayos X se dirigen a través de los cristales de la proteína que se va a analizar. Los patrones de difracción resultantes entonces se analizan utilizando computadoras para deducir la estructura de la molécula que se está estudiando.

La producción de los cristales fue un desafío considerable, dijo Hendrickson, en parte porque FSH y su receptor son glicoproteínas con numerosas moléculas de azúcares unidas a la columna de la proteína. La presencia de las moléculas de azúcares complica la cristalización de la proteína y su producción en los microorganismos que se utilizan normalmente como “fábricas” para tales moléculas. Fan se concentró en la cristalización de la molécula de FSH cuando se encontraba unida a una porción de la región de unión a su receptor que había sido truncada. Ella también quitó algunos de los azúcares de los complejos de moléculas para ayudar a la cristalización. Los investigadores utilizaron células de insecto como fábricas para el complejo proteico FSH-receptor, en lugar de células bacterianas, que no fabrican proteínas que se decoran con azúcares.

Fan diseñó las células para que produjeran el complejo FSH-receptor, en lugar de intentar hacer las dos moléculas por separado y combinarlas, dijo Hendrickson. “Pensamos que tendríamos más posibilidades de obtener el complejo si las producíamos conjuntamente e intentábamos formar el complejo directamente”, dijo Hendrickson. “En base a evidencia de otros

investigadores sabíamos que la asociación entre estos dos componentes era muy fuerte. Así que esperábamos que si los hacíamos juntos, permanecerían juntos”, dijo.

La estructura de cristalografía de rayos X que resultó proveyó de pistas importantes sobre el complejo FSH-receptor, dijo Hendrickson. “Encontramos que el segmento de unión del receptor de FSH toma la forma de un tubo levemente curvado, y se une a FSH en lo que describimos como un ‘apretón de manos’”, dijo. “Consiste en una interacción extensa, como si se une una mano con la otra”. Una peculiaridad de la interfaz entre FSH y el receptor, dijo Hendrickson, es que el apretón de manos cubre una amplia área, en la que cada proteína tiene grandes superficies cargadas que interactúan unas con otras.

La estructura ofrece nueva información sobre cómo FSH puede interactuar con su receptor tan específicamente y no con otros receptores que son muy similares. Se sabía que la subunidad “alfa” de tales hormonas glicoproteicas -FSH, LH, CG y TSH- es común entre las hormonas, y que solamente la subunidad “beta” es específica para cada hormona. Sin embargo, Hendrickson y Fan encontraron que las subunidades alfa y beta trabajan conjuntamente para crear la especificidad de la interacción.

“Si sólo se piensa que la especificidad de la interacción es causada solamente por la subunidad beta, es difícil entender cómo contribuyen las dos”, dijo. “Pero el valor de nuestras estructuras tridimensionales es que demuestran que la especificidad es conferida por una franja de la subunidad beta de la hormona que se encuentra entre pedazos de subunidades alfas, las que conjuntamente están en contacto con la molécula receptora”.

Fan y Hendrickson también encontraron que la hormona experimenta un cambio conformacional al interactuar con su receptor -indicio que podría proporcionar una pista valiosa sobre cómo FSH y otras hormonas relacionadas activan la señalización en la célula diana-

“Este trabajo proporciona muchas hipótesis bastante específicas que ahora podemos probar a medida que tratamos de entender el proceso de la activación del receptor”, dijo Hendrickson. Así, dijo, estudios adicionales de su laboratorio incluirán la producción de los receptores enteros para tales hormonas glicoproteicas, para explorar sus mecanismos de señalización cuando son activados por las hormonas.

Aunque Hendrickson no ha sido entrenado como médico clínico, se da completamente cuenta de que los estudios de su grupo podrían tener implicaciones clínicas importantes. “La FSH ya se está utilizando para estimular la ovulación en mujeres que son estériles y para estimular la espermatogénesis en hombres”, dijo. “El conocer los detalles de la estructura hormona-receptor podría permitir la realización de modificaciones a la FSH usada en tratamientos para hacerla más potente y para incrementar su vida en la circulación sanguínea. Uno se puede imaginar la posibilidad de diseñar compuestos anticonceptivos que consistan en moléculas pequeñas que se unan al receptor y eviten la unión de la hormona”.

Hendrickson dijo que el último trabajo sobre la FSH es un componente de un amplio esfuerzo de su laboratorio que consiste en entender cómo funcionan los receptores. “Hemos estado interesados por mucho tiempo en el problema general de cómo se transmiten las señales a través de la membrana de la célula para mediar cambios dentro de la célula”, dijo. “Quisiéramos entender los principios biofísicos que son la base de los mecanismos de la transmisión por los cuales las señales del exterior de las células se propagan hacia el interior”.

El laboratorio de Hendrickson ha estudiado la estructura de la gonadotropina coriónica, del receptor de la insulina y del receptor del factor del crecimiento de fibroblastos. Dijo que su grupo ahora se está concentrando en la acción de la gran familia de receptores acoplados a proteínas G -incluyendo los receptores de las hormonas glicoproteicas- que regulan una extensa gama de procesos celulares.