

22 DE SEPTIEMBRE DE 05

## Se llega al corazón de la señalización celular

Unos investigadores han descubierto nuevos detalles sobre la forma en la que una de las moléculas mensajeras de la célula más comúnmente utilizada, el AMP cíclico, puede activar distintas respuestas celulares. Los estudios indican el camino hacia nuevos blancos de ataque de drogas para enfermedades cardíacas y otros trastornos.

John D. Scott, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Salud y Ciencia de Oregon, y sus colegas publicaron sus resultados en un artículo en el número del 22 de septiembre de 2005, de la revista *Nature*.

El AMP cíclico (AMPc) es un producto químico celular que, entre otras cosas, puede controlar el ritmo cardíaco y la contracción muscular. El AMP cíclico también regula el paso de calcio a través de los canales iónicos de la membrana celular, otro proceso celular importante del corazón.

---

"Estos resultados también revelan la forma en la que el sistema regulador del AMP cíclico tiene tres dimensiones espaciales y una cuarta dimensión el tiempo."

- John D. Scott

---

Un interrogante importante, dijo Scott, ha sido cómo la célula organiza las múltiples señales del AMPc en espacio y tiempo dentro de la célula. "Se puede tener dos hormonas que activan la misma célula utilizando el mismo compuesto químico, AMP cíclico, para generar respuestas fisiológicas distintas. Trabajos nuestros anteriores proveen de una posible explicación de esa capacidad -estas hormonas no activan al AMP cíclico globalmente en la célula, sino que en cambio el AMP cíclico se acumula en distintas regiones de la célula-".

En su nuevo estudio, Scott y sus colegas estudiaron un grupo de proteínas llamadas complejo de proteínas de anclaje quinasa A específicas de músculo (mAKAP, por sus siglas en inglés), que actúa como una especie de centro molecular de distribución para las señales del AMP cíclico. Estudios anteriores habían indicado que los complejos de AKAP sólo unen a una diana del AMPc, que es la proteína quinasa A (PKA, por sus siglas en inglés), dijo Scott. Sin embargo, en un estudio anterior, la primera autora, Kimberly Dodge-Kafka, había descubierto que la mAKAP también une la fosfodiesterasa, que también es una proteína importante en la regulación de la señalización del AMPc.

“El descubrimiento de Kim nos permitió pensar en un escenario en el cual el AMP cíclico podría funcionar en lugares y momentos determinados de la célula”, dijo Scott.

Con el fin de investigar esa posibilidad, los investigadores intentaron clarificar el proceso de transducción de señales utilizando moléculas reporteras que llevan colorantes fluorescentes específicos. Estos reporteros pueden substituir los blancos de ataque normales de la acción de PKA. Al observar la forma en la que la fluorescencia se transfiere de una proteína a otra -fenómeno llamado fluorescencia por transferencia de energía resonante (FRET, por sus siglas en inglés) - los investigadores pueden determinar la actividad de PKA y de las moléculas asociadas.

Estos estudios, combinados con estudios bioquímicos, revelaron detalles importantes de la forma en la que PKA, la fosfodiesterasa y una tercera molécula de señalización -llamada proteína de intercambio activada directamente por el AMPc 1 (Epac1, por sus siglas en inglés)- regulan la señalización del AMPc, dijo Scott. “Esto demostró que el AMPc podía funcionar de una forma que no siempre requiere de la proteína quinasa A”, dijo Scott. “Estos resultados también revelan la forma en la que el sistema regulador del AMP cíclico tiene tres dimensiones espaciales y una cuarta dimensión -el tiempo- que le dan al sistema un gran grado de especificidad dentro de la célula. Permite una verdadera segregación de señales ya que las mismas están separadas por espacio y tiempo”.

Los investigadores también mostraron que la manipulación del complejo mAKAP con drogas inducía un crecimiento excesivo, o hipertrofia, de las células cardíacas de cultivo que estudiaron. “La hipertrofia que notamos es un buen modelo de los cambios en estructura y regulación de las células cardíacas bajo el estrés que se observa en ciertas clases de enfermedades cardíacas”, dijo Scott. “Estos resultados tienen una relevancia clínica importante porque las enfermedades cardíacas representan al asesino número uno de este país que ataca a personas con más de ochenta y cinco años de edad”.

Scott dijo que sus resultados sugieren que nuevos tratamientos para enfermedades cardíacas podrían tener como blanco de ataque a la fosfodiesterasa para influir así en la señalización del AMP cíclico, dado que

los “cambios en la vía del AMP cíclico se sabe están relacionados con las enfermedades cardíacas, y la contracción del corazón está relacionada con la señalización del calcio y del AMPc”.