

REAL ACADEMIA DE DOCTORES

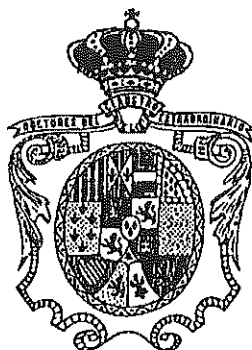
SEÑALIZACIÓN CELULAR

DISCURSO

PRONUNCIADO POR EL
DOCTOR DON FEDERICO MAYOR MENÉNDEZ

EN LA TOMA DE POSESIÓN COMO ACADÉMICO DE NÚMERO
EL DÍA 17 DE NOVIEMBRE DE 2004

Y CONTESTACIÓN DE LA
DOCTORA DOÑA MARÍA CASCALES ANGOSTO



MADRID
MMIV

Depósito legal: M. 46.095-2004
Imprime: REALIGRAF, S. A.
Pedro Tezano, 26
28039 Madrid

ÍNDICE

Discurso del Doctor Don Federico Mayor Menéndez	5
Contestación de la Doctora Doña María Cascales Angosto	61

**DISCURSO
DEL
DOCTOR DON FEDERICO MAYOR MENÉNDEZ**

Señor Presidente de la Real Academia de Doctores
Senor Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia
Señoras y Señores Académicos
Señoras y Señores:

Quiero expresar en primer lugar mi agradecimiento a los miembros de la Real Academia de Doctores por haberme otorgado su confianza para ingresar en esta Institución. Convencido de la gran importancia de incrementar la cultura científica de nuestra sociedad para conseguir un respaldo duradero al fomento de la investigación, y procediendo del campo de la biología molecular, donde cada vez es más importante una perspectiva transdisciplinar, es para mí una gran satisfacción y responsabilidad pertenecer a una Academia que tiene precisamente entre sus fines contribuir al desarrollo y a la diseminación rigurosa de las «Ciencias, las Letras y las Artes», y la promoción de la coordinación y la colaboración entre las diversas disciplinas. Espero poder contribuir a esos objetivos, en la medida de mis posibilidades, y siempre con el estímulo de las relevantes personalidades representativas de diversos ámbitos científico-tecnológicos y de las humanidades, que forman parte de esta Real Academia de Doctores.

Dentro de este capítulo de agradecimientos, déjenme mencionar especialmente a los miembros de la Sección de Ciencias Experimentales, y a los Doctores Académicos Federico López Mateos y Amando Garrido Pertierra, que con gran entusiasmo y afecto presentaron y defendieron mi candidatura. A mi reconocimiento previo a su trayectoria científica y humana, añado ahora gratitud por su generosidad.

Gratitud que se dirige, también con especial confianza, admiración y cariño, a la Doctora. María Cascales Angosto. No

hace falta que les recuerde que la Doctora María Cascales, a la que tengo la fortuna de conocer desde mucho antes de comenzar mi carrera científica, por los lazos de amistad que le unen a mis padres, es una de las mujeres científicas de más mérito y recorrido de nuestro país, miembro de la Real Academia Nacional de Farmacia y de la Real Academia de Doctores, Presidenta de su Sección de Farmacia y Medalla de Oro al Mérito Doctoral. Ni tampoco que les hable de su entusiasmo, de su carácter alegre y de su actividad inagotable (no añadiré para su edad, que además en ningún caso aparenta). Muchas gracias, Doctora Cascales, por firmar mi candidatura y aceptar realizar la contestación a mi discurso y por su apoyo durante todo el proceso.

Deseo mencionar con respeto a mi predecesor con la medalla número 45 en esta Real Academia de Doctores, el Profesor Doctor Isidoro Asensio Amor. Doctor en Farmacia por la Universidad de Madrid, en Ciencias Geológicas por la Universidad de Leiden (Holanda) y en Geografía por la Universidad de Estrasburgo, fue Profesor de Investigación en el Instituto «Lucas Mallada» de Investigaciones Geológicas del Patronato «Alonso Herrera» del CSIC. Su trayectoria científica y académica fue de gran extensión y dedicación. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, ingresó en la Real Academia de Doctores el 26 de abril de 1978 con el discurso: «*Visión retrospectiva y análisis crítico de la degradación y defensa del medio natural*», cuya contestación corrió a cargo del Académico de Número Enrique Otero Aenlle. Durante muchos años formó parte de la Junta de Gobierno de esta Real Academia de Doctores como Bibliotecario y recibió numerosas distinciones. Me uno hoy a todos sus compañeros en honrar su recuerdo.

En este momento quiero rendir también reconocimiento a mis maestros, a mis colaboradores y a mi familia, a los que pertenece en su mayor parte el mérito que pueda tener mi trayectoria.

En el plano personal, y por orden cronológico, a mis padres, por su ejemplo, su confianza, por su amparo siempre. A mis hermanos Cheles y Pablo. Y a mi mujer, Cristina Sanabria, y a mis hijos Irene y Federico, que son mi referencia imprescindible, y que dan sentido y justa medida cada día a las cosas. Poniendo en plural un verso del poeta Félix Grande, puedo decir que «*con ellos todo tiene nombre*».

El interés por las ciencias de la vida estuvo presente desde mi infancia. Empezando por mi abuelo materno, Oscar Menéndez Avello, químico dedicado a los análisis clínicos, que me regaló sus antiguos libros de Paul de Kruif sobre los «cazadores de microbios», y que me dejaba observar por el microscopio de su laboratorio de Oviedo. O por mi abuelo paterno, Federico Mayor Domingo, que sin estudios formales pero con extraordinaria capacidad de trabajo y anticipación fue un impulsor de la producción de antibióticos en España, y que desde su empresa y la denominada «Comisión del Descuento Complementario», tanto contribuyó a fomentar la investigación. También a través de mi madre, farmacéutica brillante, además de vertebradora de todo el armazón familiar. Y, desde luego, no puedo dejar de mencionar la influencia de mi padre. He contado siempre con su referencia y su consejo, y he aprendido de él la importancia de la imaginación, de la perseverancia, de la indocilidad, de que no sólo hay que atreverse a saber («*sapere aude*») sino saber atreverse. He de decir que no he sentido nunca la presión que se afirma sienten los primogénitos que eligen la misma carrera que su padre, de emularlo o superarlo. Comprenderán ustedes, que ante una trayectoria tan excepcional como la del mío, yo, desde muy pequeño, me rendí.

Sí quiero mencionar que, además, gracias a mi padre, he podido acceder a una experiencia extraordinariamente enriquecedora, como es el contacto, el aprecio y la amistad de sus maestros, sus colegas y sus discípulos. De su maestro el Profesor Don Ángel Santos Ruiz, miembro de esta Real Academia de Doctores, e iniciador de los estudios de Bioquímica en nuestro país, y que tuve el honor de que presidiera mi tribunal de Tesis Doctoral. O del Profesor Don Julio Rodríguez Villanueva, maestro de tantos científicos españoles, también miembro de la Real Academia de Doctores. De compañeros como el Doctor Juan Manuel Reol Tejada, Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, al que agradezco su presencia y que este acto pueda celebrarse hoy en esta magnífica Sede. De colegas como el Profesor Don Ángel Martín Municio, que en una conversación en la terraza de nuestra casa de Granada me orientó hacia la carrera de Ciencias Químicas, o como los Doctores David Vázquez y Eladio Viñuela, de los que tanto aprendí primero como alumno en la Universidad Autónoma de Madrid y luego como miembro del Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa».

También de los discípulos de mi padre, que se convirtieron en muchos casos en mis profesores y mentores. Ya que no puedo citarlos a todos, mencionaré en representación al Doctor José María Medina Jiménez, hoy también miembro de la Real Academia de Doctores, y a mi maestro y Director de Tesis, el Doctor Fernando Valdivieso Amate. Quisiera agradecer muy vivamente su generosidad, su confianza y estímulo continuo, su amistad desde hace muchos años, y por haberme enseñado que en la investigación científica es preciso conjugar el rigor y la imaginación y mantener la independencia y la altura de miras, y que, como reza la frase del gran bioquímico húngaro Albert Szent-Györgyi que Fernando tiene en su despacho, «*It is much more exciting not to catch a big fish than not to catch a little fish*».

No quiero alargar este apartado de reconocimientos, pero no puedo dejar de referirme a mis colaboradores. A mis doctorandos (que ya suman dieciséis, cinco de ellos realizando la tesis en este momento), a los técnicos, a los postdoctorales que están o han pasado por mi laboratorio. Tengo el orgullo de que algunos de ellos sean ya Profesores Titulares, Científicos Titulares del CSIC, Investigadores Contratados del Programa Ramón y Cajal, ó desarrollen su carrera en la industria. De todos he aprendido y aprendo cada día. Ellos son un ejemplo de la savia nueva que permanentemente requiere la actividad científica. Afirmaba Don Santiago Ramón y Cajal en «Los tónicos de la voluntad»: «*Puede afirmarse que no hay cuestiones agotadas, sino hombres agotados en las cuestiones...un talento de fresco, llegado si prejuicio al análisis de un asunto, siempre hallará un aspecto nuevo*». El avance de la ciencia en nuestro país necesita de la colaboración transdisciplinar, que también aporta nuevos enfoques a los problemas, y de este flujo de nuevos talentos, que debe estimularse con un horizonte de trayectoria profesional ilusionante y atractivo, basado en el mérito.

Señalización celular

El problema biológico en el que he centrado mi interés en los últimos 20 años es el de los mecanismos de comunicación entre células, su regulación y sus implicaciones fisiopatológicas. Este tema de trabajo se integra, por tanto, dentro del marco conceptual de la investigación biomédica.

La investigación biomédica es una de las principales fronteras del conocimiento del siglo XXI. No sólo por su calado intelectual, sino también por las posibles aplicaciones prácticas en el campo del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Desde un punto de vista general, la investigación biomédica pretende responder a estas grandes preguntas: ¿Cómo funcionan los organismos? ¿Cómo y por qué se altera su funcionamiento en circunstancias patológicas? ¿Cómo se pueden detectar, paliar o evitar esas alteraciones?. El objetivo es transitar desde la actual medicina reactiva a la denominada medicina molecular, que incorpore nuevos tratamientos gracias al mejor conocimiento de los procesos biológicos, tratamientos en los que cada vez tendrán más peso y protagonismo las estrategias predictivas, preventivas y regenerativas de las distintas patologías.

Para entender el funcionamiento de los seres vivos y en particular de los organismos multicelulares, es esencial el estudio de los denominados sistemas de comunicación celular, de los mecanismos por los que se transfiere información biológica del entorno.

Todas las células deben recibir continuamente información del ambiente que las rodea, y tomar decisiones basadas en esa información. Los organismos unicelulares necesitan distinguir los nutrientes que se encuentran en su cercanía, y regular sus procesos metabólicos de acuerdo con esas disponibilidades. En el caso de las células de los organismos multicelulares, es preciso que integren la información procedente de las células vecinas y de las hormonas circulantes, para tomar la decisión de proliferar, migrar o morir. El estudio de los mecanismos en que se basan estos procesos de transferencia de información biológica constituye el amplio campo de la señalización celular o transducción de señales.

El estudio de estos sistemas de señalización celular ha experimentado un extraordinario desarrollo en los últimos años, y constituye en la actualidad una de las fronteras más apasionantes de la investigación biomédica, tanto en el sector académico como en el de las empresas farmacéuticas. En efecto, comprender cómo las células reciben y coordinan señales del entorno y de otras células del mismo organismo es esencial para entender procesos biológicos básicos como la proliferación, diferenciación y muerte celular, la organización en tejidos, el metabolismo, la

migración de las células o la propia percepción sensorial. A su vez, estos conocimientos están permitiendo avanzar en el diseño de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas en muy diversas patologías.

En este discurso pretendo transmitirles una visión resumida de las principales características de los sistemas de comunicación celular, de algunos aspectos de su relevancia fisiopatológica y de los retos a los que debe hacer frente la investigación en este campo. Dado el carácter multidisciplinar de esta Real Academia, procuraré reducir la terminología muy especializada para que sea más fácilmente entendible. Don Santiago Ramón y Cajal aconsejaba tres cosas a los científicos a la hora de exponer sus trabajos: «1) tener algo nuevo que decir; 2) decirlo; 3) callar en cuanto queda dicho». Por su parte, Albert Einstein afirmó que «*Everything should be made as simple as possible, but not simpler*» (se debe hacer todo tan sencillo como sea posible, pero no más sencillo). Intentaré buscar el difícil equilibrio entre los consejos de estas dos grandes personalidades de la ciencia.

Especial relevancia de los sistemas de comunicación celular en los organismos complejos

«*Lo que es cierto para una bacteria también lo es para un elefante*». Esta idea del premio Nobel francés Jacques Monod refleja un importante principio general en biología, como es la conservación a través de la escala evolutiva de muchos procesos fundamentales para la vida de las células. Sin embargo, no hace falta ser un premio Nobel para darse cuenta también de la diferencia fundamental entre una bacteria y un elefante: la bacteria es un organismo unicelular, mientras que el elefante es el conjunto de una gran cantidad de células de distintos tipos, que funcionan coordinadamente, de tal forma que puedan desarrollar las distintas funciones vitales y responder rápidamente a cambios en el entorno.

El advenimiento de organismos multicelulares durante el proceso evolutivo precisó del desarrollo de nuevos sistemas de control de la actividad celular, del establecimiento de normas estrictas que regulasen el funcionamiento de cada una de las células del organismo para el beneficio del conjunto. Además,

debía asegurarse que la puesta en marcha de respuestas celulares se coordinase de tal manera que todas las células implicadas en un proceso biológico reaccionasen al unísono durante el desarrollo embrionario o ante respuestas fisiológicas. La solución evolutiva a estas nuevas necesidades de «socialización» celular fue el desarrollo de rutas de señalización que coordinasen y ejecutasen las respuestas celulares ante cambios ambientales, metabólicos o patogénicos del organismo.

Para ello, la evolución utilizó inicialmente como punto de partida cascadas de señalización que se habían desarrollado en eucariotas unicelulares para adaptar su tasa de crecimiento a la disponibilidad de nutrientes en el medio. La adquisición de nuevos genes durante la evolución, junto con los fenómenos de duplicación de los genomas y de ajuste génico diferencial, permitió aumentar el repertorio inicial de moléculas de señalización para poder acomodar la mayor complejidad estructural y fisiológica de los organismos pluricelulares. Este proceso no fue fácil y probablemente necesitó de múltiples ensayos de prueba y error a lo largo del proceso evolutivo. De hecho, algunos investigadores postulan que los 2500 millones de años requeridos para la transición de organismos unicelulares a pluricelulares se debió en gran medida a la necesidad de desarrollar estos procesos de señalización celular.

Creo que merece la pena reflexionar un momento sobre la inmensa complejidad de la tarea de estos procesos de coordinación de la actividad celular. Se calcula que un ser humano adulto consta de aproximadamente 100 billones de células (10^{14} , cien millones de millones de células, del orden de 1.000 millones de células por gramo de tejido por término medio), de unos 300 tipos celulares distintos agrupados en órganos y sistemas, todas ellas provenientes de una sola célula, el oocito fecundado. Esta extraordinaria «asamblea de células» no es un conjunto estático, ya que aún en el adulto un gran número de células se dividen para reemplazar a otras que van muriendo. Cada segundo millones de células se dividen en nuestro cuerpo. Pues bien, todo el proceso de desarrollo y morfogénesis, del control de la proliferación y muerte celular; de coordinación entre los distintos componentes, se basa en sistemas de señalización entre células.

Sólo el cerebro humano, la estructura más compleja del universo de la que tenemos conocimiento, consiste de 100.000 mi-

llones de células en continua comunicación, a través de una complejísima red de contactos (las sinapsis, unas mil por cada neurona), muchísimo más intrincada que la «world wide web» por la que nos comunicamos por Internet. Con estos datos se comprenderá el enorme y atractivo reto que supone estudiar los mecanismos en que se basa la comunicación entre células.

Señalización celular en la era post-genoma

Antes de recordar las principales características de los sistemas de comunicación celular, quiero hacer énfasis en su especial relevancia para la investigación biológica en la era post-genoma. Es evidente que disponer de la secuencia del genoma humano y de otros organismos no es el fin, sino el principio, de nuestro camino para entender mejor las funciones biológicas y sus alteraciones. La información contenida en el genoma se transcribe a RNA, y de éste se traduce a proteínas, en los procesos de transcripción y traducción, respectivamente, dando lugar a lo que se denomina transcriptoma y proteoma, conjunto de RNAs o de proteínas expresadas en cada momento. En niveles de integración superior, las múltiples redes de interacciones que establecen las proteínas sustentan las funciones celulares. Al conjunto de estas interacciones se ha denominado «interactoma». Por último, la función fisiológica integrada en el organismo global, será el resultado de la coordinación de todas esas funciones celulares, lo que se ha denominado «fisioloma».

Es importante recordar que, a diferencia del genoma, que es **independiente del contexto** (con excepciones, todas las células de un individuo tienen en principio el mismo DNA), la expresión del transcriptoma y el proteoma (las proteínas son las responsables directas de las funciones celulares) es **dependiente de contexto**, variando con el tipo celular, el estadio de desarrollo y las circunstancias fisiológicas o patológicas concretas, todo ello controlado por los sistemas de señalización celular que regulan la expresión génica. Es decir, el conjunto o combinación de proteínas que expresa una célula del hígado (un hepatocito) es distinto del de un cardiomiocito de nuestro corazón, y por eso son dos tipos celulares distintos. Más aún, el proteoma de un cardiomiocito no es el mismo en circunstancias normales que en situaciones patológicas, o tras tratamiento con un determinado fármaco.

Un ejemplo claro de cómo esa información genómica se va diversificando en distintas combinaciones funcionales es el propio proceso de desarrollo y morfogénesis. Como he comentado antes, a partir de una célula de partida se van dando las sucesivas divisiones y especializaciones funcionales y morfológicas que constituyen el organismo.

En el caso del ser humano, aproximadamente 35.000 genes se estima pueden dar lugar a unas 100.000 proteínas diferentes, cuyas diversas combinaciones resultan en unos 300 tipos de células distintas, que se agrupan en distintos tipos tisulares y órganos para dar lugar al organismo integrado.

Pues bien, los sistemas de comunicación y señalización celular son determinantes fundamentales de la coordinación y las funciones de los distintos tipos celulares a través del control de la expresión génica y de la función de las proteínas. Estos sistemas serán los que controlen dónde, cuándo, cuánto y por cuánto tiempo se expresan los RNA. En el caso de las proteínas, los mecanismos de señalización celular, controlan además los cambios de localización, el tráfico de proteínas dentro de una célula, cómo se degradan, y las interacciones funcionales que establecen. De forma coherente con este decisivo papel en la función de los organismos, se estima que más del 20% de los genes del genoma humano codifican proteínas implicadas en transducción de señales.

Genes y entorno

En definitiva, puede afirmarse que el fenotipo, las características concretas de cada individuo, serán resultado de la interacción entre su información genética específica y la influencia del entorno, vehiculizada a través de los sistemas de comunicación celular.

La interpretación de la relación entre genes y entorno es compleja y ha dado lugar a notables controversias. «*Los profesores tienden a atribuir la inteligencia de sus hijos a la naturaleza (es decir, a los genes), y la de sus alumnos al entorno*» afirmó jocosamente Roger Masters. Fui testigo hace unos años de una irónica respuesta del Premio Nobel Arthur Kornberg a un periodista que se acercó para preguntarle qué era más importan-

te, el entorno o la genética. Kornberg le contestó: «*Depende. Imagínese que nace un niño en una determinada casa de un barrio. Si se parece al padre, es la genética; si se parece al vecino del piso de al lado, es el entorno*».

Más seriamente, el gran científico François Jacob afirmaba ya en 1970, en su libro «La lógica de lo viviente»: «*Pero no es que esté todo fijado con rigidez en el programa genético. Con frecuencia éste no hace otra cosa que poner límites a la acción del medio, o incluso dar al organismo la capacidad de reaccionar, el poder de adquirir un suplemento de información no innata. Fenómenos tales como la regeneración o las modificaciones inducidas por el medio en el individuo, muestran claramente una cierta flexibilidad en la expresión del programa. A medida que se complican los organismos y que crece la importancia de su sistema nervioso, las instrucciones genéticas les confieren nuevas potencialidades, como la capacidad de recordar o de aprender. Sin embargo, el programa interviene también en estos fenómenos. Esta intervención se manifiesta en el aprendizaje, en el sentido, por ejemplo, de determinar lo que puede ser aprendido y cuándo debe tener lugar el aprendizaje en el curso de la vida. O en la memoria, para limitar la naturaleza de los recuerdos, su número, su duración. La rigidez del programa varía, por tanto, según las operaciones. Ciertas instrucciones son ejecutadas al pie de la letra. Otras se traducen en capacidades o potencialidades. Pero en resumidas cuentas, es el programa quien fija su grado de flexibilidad y la gama de las posibles variaciones*».

En los últimos años, especialmente tras el desarrollo de nuevas metodologías de genética molecular y de la disponibilidad de la secuencia del genoma humano, se abre una gran perspectiva de estudio de las variaciones genéticas en nuestra especie (se calcula que existen 2,2 millones de variantes polimórficas y unas 120.000 agrupaciones de haplotipos) y su frecuencia en pacientes con distintas patologías, con el fin de identificar genes causales (en una pequeña proporción de casos de enfermedades monogénicas de clara transmisión hereditaria) o de susceptibilidad a enfermedades complejas.

Aunque es evidente el enorme potencial de estos estudios para detectar personas con mayor propensión al desarrollo de determinadas patologías, que puedan aconsejar un cambio de hábitos de vida o un seguimiento más frecuente desde el pun-

to de vista médico, o el establecimiento de tratamientos preventivos de la enfermedad, hay que ser prudentes. Estamos acostumbrados a noticias sensacionalistas o exageradas que nos indican la conexión de un gen con una enfermedad. Hay que ser cautos ya que, en general, la susceptibilidad a las enfermedades implica la interacción de múltiples genes y múltiples factores no genéticos.

En una reciente revisión publicada en la revista *Nature*, Chakravarti y Litle recordaban que «*cada ser humano es el producto de su propio y característico genoma y de su único y propio conjunto de experiencias e interacciones con el entorno*». En esa línea, recordaban estudios llevados a cabo en gemelos idénticos que indican que existen patologías con fuerte influencia genética, y otros con escasa influencia. Entender cómo el entorno (en sentido amplio, los factores no genéticos) modula la expresión y la función de los genes y afecta al desarrollo de determinadas enfermedades es uno de los principales retos de la investigación biomédica actual.

Mensajeros y receptores

¿Cómo son y cómo funcionan los procesos de comunicación celular? Hay que decir que, aún para los especialistas, los sistemas de señalización son extraordinariamente complejos, asemejándose a complicadas redes o circuitos con múltiples elementos de intersección y control. Yo quisiera solamente llamar su atención sobre algunas de las grandes estrategias y principios en los que se basan.

En primer lugar, estos procesos, como todos los que transfieren información biológica, se basan en el **reconocimiento molecular**, en la complementariedad de formas en el espacio. Ya dijo Darwin que “*la vida son formas sin fin*”. La comunicación celular se basa en sucesivos eventos de reconocimiento molecular, en los que las piezas (ya sean pequeños compuestos químicos o proteínas) encajan unas con otras como una llave y una cerradura.

En general, estos sistemas se basan en la existencia de unas moléculas, denominadas mensajeros, que se liberan al medio extracelular, y llevan «órdenes» sólo a aquellas células que po-

seen receptores específicos para reconocer a ese compuesto. Los mensajeros, según su origen celular, forma de liberación, y función se pueden denominar también hormonas, neurotransmisores, o mediadores químicos locales.

Dependiendo de cómo se transmitan esos mensajeros, también denominados ligandos, se habla de señalización **autocrina** (cuando la célula emite su propio estímulo), **paracrina** (cuando el mensajero es secretado por un grupo de células y actúa a nivel local sobre otro tipo celular) u **hormonal** (cuando los mensajeros se transmiten desde unas células a otras a través del torrente sanguíneo). La neurotransmisión puede considerarse un caso particular de transmisión paracrina en la que el mensajero se libera y ejerce su acción ayudado de una arquitectura subcelular especializada, como es la sinapsis.

Desde el punto de vista estructural, los ligandos o mensajeros, pueden ser pequeñas sustancias químicas (adrenalina, glutamato), péptidos o proteínas muy complejas. Los receptores, que muy frecuentemente son proteínas situadas en la membrana o superficie externa de las células, actúan como detectores y «decodificadores» de la señal que porta el mensajero, transformándola en una señal intracelular, denominada también **segundo mensajero**. Los segundos mensajeros, ya desde dentro de la célula, modifican la actividad, localización o interacciones entre proteínas celulares (controlando así el metabolismo, o la función del citoesqueleto, por ejemplo) y también regulan la expresión génica (es decir, viajan hasta el núcleo celular y ordenan que se expresen o que se dejen de expresar determinados genes), promoviendo una respuesta celular específica e integrada.

Estos sistemas organizados en relevos, denominados «**en cascada**» (con etapas secuenciales de detección, transformación, amplificación y diseminación de la señal) son, por tanto, un poderoso instrumento para el control de las principales funciones celulares. Es importante recordar que estos sistemas, para ser eficaces, tienen que funcionar de forma transitoria y controlada de tal forma que sólo persista la señal mientras lo haga el mensajero. Por tanto, como detallaré más adelante, además tienen que existir procesos de terminación, adaptación e integración que aseguren en todo momento su activación y desactivación controlada. Cuando estos mecanismos de control sufren alguna alteración o funcionan mal, se producen situacio-

nes patológicas. Por ello, estos sistemas pueden utilizarse también como diana de fármacos que modifiquen las funciones celulares o su comportamiento erróneo.

Un poco de historia

Este esquema general que acabo de esbozar es el resultado de muchos años de investigación por científicos de diversos campos, y es hoy el área de trabajo de multitud de laboratorios.

Como remarcaba Martin Rodbell, premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 1994, el concepto de receptores como elementos sensores en biología se remonta a Paul Ehrlich a principios del siglo XX, cuando avanzó la idea de que las sustancias biológicamente activas podrían unirse («binding») a sitios específicos en la superficie de las células. Posteriormente, en la primera década del siglo XX, Langley y su estudiante Henry Dale fueron los primeros en proponer explícitamente la idea de una **«sustancia receptora»** en las células capaces de responder a estímulos, basados en experimentos clásicos de fisiología y farmacología, utilizando preparaciones de músculo esquelético o liso y glándulas salivales para estudiar los efectos de la adrenalina o la acetil-colina. Hoy, un siglo después, nos encontramos que la base de datos de PubMed recoge más de 27000 trabajos científicos que incluyen la palabra receptor, sólo considerando las publicaciones en el año 2003.

Entre 1920 y 1970 se produjeron notables avances en la identificación de mensajeros químicos y en la caracterización farmacológica de receptores, es decir, en la caracterización de fármacos agonistas y antagonistas, capaces de mimetizar o de bloquear el control que mensajeros endógenos ejercen sobre diversos procesos fisiológicos. Si se repasa la lista de Premios Nobel en Medicina y Fisiología podemos corroborar la relevancia y repercusión que han tenido los trabajos en ese campo. Así, Frederick Banting y John Mac Leod fueron galardonados en 1923 por su descubrimiento del mensajero peptídico insulina; el mencionado Henry Dale y Otto Loewi en 1936 por identificar el papel de la adrenalina y la acetilcolina en la transmisión química de los impulsos nerviosos; Hench, Kendall y Reichstein fueron premiados en 1950 por caracterizar la estructura y los efectos biológicos de las hormonas de la corteza adrenal; Da-

niel Bovet en 1957 por avanzar en el desarrollo de compuesto sintéticos con función antagonista de la acción de mensajeros endógenos; Katz, Von Euler y Axelrod en 1970 por su trabajo en los mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de neurotransmisores (en particular la noradrenalina) en la sinapsis. Más recientemente, Guillemin y Schally fueron reconocidos en 1977 por la identificación de neuropéptidos como sustancias mensajeras; Bergstrom, Samuelsson y Vane en 1982 por la caracterización de prostaglandinas y derivados del ácido araquidónico como mediadores químicos, de particular importancia en procesos inflamatorios; Stanley Cohen y Rita Levi-Montalcini, premiados en 1986 por la identificación de los factores de crecimiento nervioso (NGF) y epidérmico (EGF), y su papel en el control de la diferenciación y el crecimiento celular; y James Black, uno de los gigantes de la farmacología (junto con Clark, Ariens, Stephenson; Ahlquist o Furchgott), que vio en 1988 reconocido su trabajo en las décadas anteriores que condujo al desarrollo de fármacos beta-bloqueantes (como el propranolol), utilizado en el tratamiento de la enfermedad coronaria y la hipertensión, así como el desarrollo de antagonistas H₂-histamina (como la cimetidina) para paliar la úlcera de estómago.

A pesar de esta impresionante colección de descubrimientos, a principios de los años 1960 existía todavía un conocimiento muy escaso de las características moleculares de los receptores, y de los mecanismos de transmisión de la señal. En esta década se produjeron dos avances conceptuales críticos: la teoría de la regulación alostérica de las proteínas propuesta por Monod, Changeux y Jacob en 1963, y la teoría del segundo mensajero sugerida por Earl Sutherland en 1962. Sutherland había trabajado con el Nobel Carl Cori estudiando los mecanismos por los que la adrenalina regula la degradación de glucógeno a glucosa en el hígado, activando una enzima denominada glucógeno fosforilasa. Más adelante descubrió que, para promover este efecto, la adrenalina no entra en la célula, sino que estimula la síntesis en el otro lado de la membrana de otra molécula distinta, el AMP cíclico (formado por la enzima adenilil ciclasa) que actúa como «segundo mensajero», que es la que transmite la señal a las proteínas intracelulares. Este principio de **«transducción» o transformación de señal** a través de la membrana plasmática se ha mostrado luego que puede extenderse a la acción de muchísimos mensajeros. Sutherland recibió el Nobel el año 1971 por esta esencial aportación.

Como comentó posteriormente Martin Rodbell en su discurso Nobel en 1994, las teorías de Monod y de Sutherland influyeron mucho en las investigaciones posteriores para desentrañar los mecanismos detallados de señalización: *«Era extraordinariamente atractiva la noción de que la adenilil ciclasa (la enzima de membrana responsable de la formación de AMPc a partir de ATP) era una enzima alostérica con dos sitios diferentes, uno receptor y otro catalítico. La localización asimétrica en la membrana celular de estos sitios —el sitio alostérico que reconoce a la hormona mirando al exterior de la célula y el sitio catalítico que transforma ATP en AMPc hacia el interior— proveía un marco conceptual para investigar las bases moleculares de la acción hormonal».*

Abundando en esa idea, Jacob escribía en 1970: *«Toda la coordinación de la célula se basa en la deformación geométrica de algunas proteínas bajo el efecto de interacciones con ciertos metabolitos que actúan como señales específicas. En los seres multicelulares existen además otros circuitos de regulación para concordar las actividades de las células e integrarlas. Aquí intervienen los contactos directos entre células, hormonas y el sistema nervioso. Se ignora todavía el funcionamiento de estos circuitos. Sin embargo, según parece, las hormonas y mediadores químicos del sistema actúan también deformando ciertas proteínas en las membranas de las células sensibles».*

Tipos de receptores

Estas ideas básicas han sido el motor que ha conducido, en los últimos 35 años, a la identificación molecular de receptores y de sus mecanismos de acción, a la búsqueda de nuevos segundos mensajeros y a profundizar en las vías por las que éstos pueden alterar las distintas funciones celulares.

Así, hoy sabemos que hay **receptores-canales**, que dejan pasar o no iones (como calcio, sodio o cloruro) a través de la membrana plasmática (a favor de su gradiente electroquímico) dependiendo de la presencia de un mensajero en el exterior de la célula, y que existe otra gran familia de **receptores-enzimas**, proteínas en las que la presencia de un mensajero específico en el exterior celular modifica la actividad catalítica (tirosina quinasa, tirosina fosfatasa, serina-treonina quinasa, guanilato ci-

clasa, etc.) de otra zona de la proteína en la cara citoplasmática o interior de la célula, alterando las funciones de la misma.

En otros casos, el procedimiento es algo más complejo. A los conceptos de discriminador (receptor) y de amplificador (la actividad que genera el segundo mensajero), también empleados en el campo de procesamiento de información por Norbert Wiener, uno de los creadores de la teoría cibernética, se añadía el de **transductor**. En ese nuevo esquema, el transductor es una entidad molecular independiente que permite acoplar una actividad receptora con otra actividad amplificadora o efectora, que ya no tienen por qué residir o co-existir en la misma proteína. En estos sistemas participan 3 proteínas distintas: el receptor (por ejemplo, el receptor de adrenalina), la proteína acopladora o transductora, y la proteína efectora/amplificadora (por ejemplo, la adenilato ciclasa). Martín Rodbell y Alfred Gilman (que compartieron el Premio Nobel en 1994) identificaron en la década de los 70 y los 80 a esas proteínas transductoras, denominadas **proteínas G** por su capacidad de unir nucleótidos de guanina. Como detallaré más adelante, esas proteínas pueden actuar como interruptores moleculares, activándose transitoriamente, y pueden controlar una gran cantidad de efectores (adenilil ciclasa, fosfolipasas, canales iónicos), participando en una gran diversidad de procesos fisiológicos.

Al tipo de receptores que utilizan esas proteínas G para controlar las funciones celulares se les denomina «**receptores acoplados a proteínas G**», o GPCR por sus siglas en inglés (G protein-coupled receptors). Como prueba del éxito evolutivo de este mecanismo de señalización celular los GPCR constituyen, con más de 1000 genes que codifican receptores de ese tipo en el genoma humano, la superfamilia de receptores de membrana más extensa, más ubicua y más versátil. Volveré más adelante sobre ellos, ya que el interés de mi grupo de trabajo se centra en el estudio de sus mecanismos de señalización y regulación.

Es conveniente señalar, aunque sea brevemente, que los sistemas mensajero/receptor que he esbozado hasta ahora, no agotan los mecanismos de respuesta al entorno que se conocen. Así, existen receptores intracelulares, presentes en el citoplasma o en el núcleo de las células, que responden a mensajeros lipofílicos, como las hormonas esteroideas o las hormonas tiroideas, que sí atraviesan la membrana plasmática. Por otra parte, ade-

más de mediante mensajeros extracelulares solubles secretados al medio, las células pueden también recibir señales de la matriz extracelular o, en el caso de las células adyacentes, comunicarse mediante contactos célula-célula, o mediante «gap-junctions», una especie de boquetes que pueden permitir el intercambio de pequeñas sustancias entre células vecinas y coordinar así su funcionamiento y su respuesta a estímulos. Finalmente, últimamente están también cobrando mucha importancia los «mensajeros desde dentro», las señales que surgen en el interior de las células, en muchos casos como detectores o como consecuencia de situaciones de «peligro». El DNA dañado, la hipoxia, los radicales libres de oxígeno, el estado energético de la célula (a través de los niveles de AMP) y distintos intermediarios metabólicos, se está descubriendo que desencadenan importantes respuestas celulares, interactuando en muchos casos con sistemas de señalización «convencionales» que operan desde el exterior celular. Comprender cómo se integran estos mensajeros provenientes del interior al exterior es un reto y una complejidad añadida al estudio de los procesos de comunicación celular.

El papel fundamental del sistema nervioso y del sistema endocrino en la coordinación de la respuesta del organismo

El espectro de procesos fisiológicos en los que participan los sistemas de señalización celular es amplísimo. La visión, la detección de aromas, el dolor, la contracción cardiaca, el ciclo menstrual, la migración de leucocitos.... Antes de analizar en detalle los aspectos moleculares de estos sistemas, volveré a recordar que, en los organismos complejos, es necesario **coordinar** las respuestas de cada célula para que trabajen en armonía con las células vecinas del mismo órgano o tejido, y éstos entre sí para permitir una respuesta fisiológica apropiada. En esta coordinación desempeñan un papel fundamental el sistema nervioso y el sistema endocrino.

Un ejemplo clásico de esta respuesta integrada lo proporcionan los mecanismos adrenérgicos de respuesta a situaciones de estrés, aquellos que se ponen en marcha cuando alguna señal percibida por nuestros sentidos como un peligro nos prepara para actuar, reaccionar, o escapar. En estas circunstancias,

el sistema nervioso central (SNC) vía el sistema simpático, libera el mensajero noradrenalina en la vecindad de los cardiomiocitos, donde receptores específicos (β_1 -adrenérgicos) captan esa señal y promueven una mayor rapidez y fuerza de la contracción cardiaca, y un aumento de la presión sanguínea, para así potenciar el transporte de oxígeno y nutrientes a tejidos básicos, como el cerebro o el músculo. La consecuencia fenotípica característica es la taquicardia (aumento de la frecuencia cardiaca). De forma similar, la misma noradrenalina ordena a través de receptores α_1 y α_2 -adrenérgicos la vasoconstricción selectiva de vasos periféricos, reduciendo el riego a vísceras y piel y aumentándolo de esa forma para los órganos esenciales. Este proceso provoca también la palidez típica posterior a un fuerte sobresalto. Paralelamente, los receptores β_2 -adrenérgicos de diversos tipos de músculo relajan el músculo liso de las arterias coronarias (aumentando su caudal) o de los bronquios, para facilitar la ventilación pulmonar y la captación de oxígeno, mientras que paran la actividad intestinal (proceso muy costoso, que ahora puede esperar, aunque a veces provoque un corte de digestión). No es tiempo ahora para digerir y absorber los alimentos, sino para obtener rápidamente glucosa y ácidos grasos, la «gasolina» energética del cerebro, corazón y músculos. Para ello, el SNC estimula la liberación de adrenalina de la médula suprarrenal, y esta sustancia viaja por la sangre llevando el «mensaje de alarma» al hígado, al músculo y al tejido adiposo para que movilicen sus almacenes, sus reservas de glucosa o de ácidos grasos, para que el organismo en su conjunto disponga de suficientes sustancias energéticas para poder responder a la situación de peligro.

Este conjunto de mecanismos de respuesta a estrés (en realidad más complejos) es un buen ejemplo de cómo el entorno dispara en el organismo toda una serie de **respuestas coordinadas** para hacer frente a una situación. Este ejemplo pone también de manifiesto la utilidad clínica y farmacológica de los sistemas de comunicación celular. Así, en las personas que tienen hipertensión, podremos modularla mediante fármacos β_1 -bloqueantes, que disminuyan esta señal provocada por la noradrenalina endógena, y bajen la presión sanguínea. Por el contrario, individuos asmáticos, que tienen dificultades de ventilación pulmonar, podrán ser tratados con fármacos que potencien la acción de receptores β_2 -adrenérgicos en el músculo liso del pulmón.

Los sistemas de transmisión de señales en el interior de la célula: el papel fundamental de las proteínas G como interruptores moleculares

Además de los receptores capaces de detectar las señales extracelulares, ¿cuáles son las principales estrategias en las que se basa su propagación en el interior celular? ¿cómo se puede ir transfiriendo esa señal de forma ordenada? En primer lugar, estos sistemas utilizan de forma generalizada las denominadas proteínas G (monoméricas o heterotriméricas) como **interruptores moleculares** que se activan transitoriamente. Estas proteínas pueden encontrarse en dos conformaciones espaciales diferentes: una forma inactiva, cuando unen al nucleótido GDP, y otra forma activada capaz de unirse con otras proteínas celulares denominadas efectoras, cuando une GTP. Pero esta activación es **intrínsecamente transitoria**, ya que estas proteínas son GTPasas, es decir, destruyen al cabo de un breve tiempo el GTP transformándolo de nuevo en GDP, y vuelven así a su estado basal.

El encendido (intercambio de GDP por GTP) y el apagado (hidrólisis de GTP) de este interruptor molecular se puede modular por su interacción con otras proteínas. Como he mencionado antes, unos 1000 genes de nuestro genoma codifican por una familia de receptores con siete dominios transmembrana, los receptores acoplados a proteína G (GPCR), que median las acciones de múltiples mensajeros, hormonas y neurotransmisores, como la adrenalina, la dopamina, la hormona estimulante del tiroides o los opiáceos. Cuando estos receptores reconocen a su mensajero (por ejemplo, el receptor de adrenalina a la adrenalina), cambian su conformación y pueden entonces interactuar con la proteína G unida a GDP, lo que a su vez promueve el intercambio de GTP por GDP. La proteína G en su estado activo interactúa con efectores (como la adenilato ciclasa) modificando parámetros intracelulares que diseminan la señal extracelular. Este proceso es **transitorio**, porque la proteína G hidroliza GTP a GDP (le quita un grupo fosfato) y vuelve a su conformación basal. Sólo si sigue habiendo mensajero en el exterior de la célula se repetirá el ciclo de activación. Muchos otros procesos celulares utilizan otro tipo de proteínas G, monoméricas, como las familias de proteínas, Ras, Rap, Rac, Rho, Rab, ARF, etc. para controlar múltiples aspectos de proliferación, diferenciación, morfología del citoesqueleto o tráfico vesicular.

Quinasas y fosfatasas

Otra estrategia fundamental en los procesos de comunicación celular es la utilización de procesos de fosforilación y desfosforilación de proteínas, que pueden modificar de **forma reversible** la actividad de muchas proteínas celulares. La introducción de un grupo fosfato en un residuo de Serina, Treonina o Tirosina por una quinasa, o su desaparición por acción de una fosfatasa, puede modificar la conformación, la actividad, o localización de una proteína. La utilización conjunta de **quinasas y fosfatasas** permite también disponer de otro tipo de interruptores moleculares, que encienden o apagan funciones celulares.

Como ha escrito recientemente el Dr. Philip Cohen: *«La fosforilación y des-fosforilación catalizada por proteína-quinasas y proteína fosfatasas pueden modificar la función de una proteína casi de cualquier manera que se pueda imaginar; por ejemplo, aumentando o disminuyendo su actividad biológica, estabilizándola o, por el contrario, promoviendo su degradación proteolítica; facilitando o inhibiendo su tráfico entre compartimentos subcelulares, o iniciando o rompiendo interacciones proteína-proteína. La simplicidad, flexibilidad y sensibilidad de la fosforilación, junto con la disponibilidad del ATP como donador de grupos fosforilo, explica su selección como el mecanismo más general de regulación adoptado por las células eucarióticas».*

Se estima que casi un tercio de las proteínas pueden ser reguladas por esta estrategia, y en el genoma humano se han identificado más de 500 proteínas quinasas y del orden de 130 fosfatasas. Muchos de los genes identificados como oncogenes (es decir, aquellos genes que mutados dan lugar a cáncer) pertenecen a estos grupos de proteínas, lo que da idea de su extraordinaria importancia fisiológica y patológica.

El descubrimiento de las proteínas G y del papel de los sucesos de fosforilación y desfosforilación en los procesos de señalización celular ha sido el tema de trabajo de distintos Premios Nobel en los últimos años. Edmond Fisher y Edwin Krebs fueron galardonados en 1992 por sus contribuciones a entender *«el papel de la fosforilación reversible de proteínas como mecanismo regulatorio básico de las funciones biológicas»*, descri-

biendo cómo los efectos del segundo mensajero AMPc estaban mediados por una proteína quinasa (PKA) y la regulación por quinasas y fosfatasas del metabolismo del glucógeno. Alfred Gilman y Martín Rodbell, ya mencionados, vieron reconocidos en 1994 sus aportación crítica a la identificación de proteínas G como transductores e interruptores moleculares. Arvid Carlsson, Paul Greengard y Eric Kandel fueron premiados en 2000 por sus contribuciones al entendimiento de cómo los procesos de fosforilación/desfosforilación contribuyen a explicar la acción de la dopamina y otros neurotransmisores, así como participan en los procesos de plasticidad sináptica en los que se basa la memoria y el aprendizaje. Todavía más recientemente, en el año 2001, Tim Hunt y Paul Nurse lo fueron por descubrir cómo un tipo de quinasas, las quinasas dependientes de ciclinas, controlan el ciclo celular y, por tanto, el ritmo de proliferación de las células. Esta notable colección de galardones en temas relacionados con señalización celular se ha completado hasta la fecha con los premios a Bishop y Varmus en 1989 por su trabajo sobre oncogenes, y el otorgado a Furchgott, Ignarro y Murad en 1998 por la identificación del óxido nítrico como mensajero fundamental en el sistema cardiovascular.

La utilización de las proteínas G y del binomio quinasas/fosfatasas se combina muy frecuentemente en los sistemas de comunicación celular. En un ejemplo bien conocido, receptores β_1 -adrenérgicos presentes en los cardiomiocitos reconocen a la noradrenalina y estimulan una proteína G (del tipos Gs), que a su vez activa a una enzima efectora, la adenilato ciclasa, que genera AMPc a partir de ATP. Como ya hemos recordado, el AMP cíclico es un segundo mensajero, que a su vez tiene como proteína efectora a una proteína quinasa específica (llamada PKA), inactiva hasta ese momento por sus interacciones con subunidades reguladoras, de la que se libera y puede entonces actuar. En el caso del corazón, por ejemplo, la PKA así estimulada por adrenalina, fosforila y modifica la actividad de diversas proteínas de las células cardíacas relacionadas con el control de los niveles intracelulares de calcio, lo que a su vez conduce a cambios en su capacidad de contracción, modulándose así la fuerza y el ritmo del latido cardíaco.

Toda esta compleja cascada de señalización, esa **oleada ordenada y secuencial de cambios conformacionales** y, por tanto, de cambios en la función de múltiples proteínas, tiene lu-

gar constantemente en nuestro organismo y permite el correcto funcionamiento de nuestro corazón, normalmente a 60 latidos/minuto, 3600 latidos/hora, 1.300 veces al año, 90 millones de veces en toda la vida.

Un aspecto fundamental de los sistemas de señalización celular es su capacidad de control de la expresión génica, mediante la modificación de la actividad de los denominados «**factores de transcripción**». Se calcula que la regulación transcripcional se basa en al menos 2000 de estos factores proteicos codificados en el genoma de mamíferos, que en general comparten las características de poseer un sitio de unión a secuencias reguladoras específicas en el DNA, y un dominio que le confiere potencial modulador; por su capacidad de interactuar con otros elementos de la maquinaria transcripcional, afectando positiva o negativamente a su función. Pues bien, la expresión, localización o la actividad de estos factores de transcripción está estrictamente controlada por los sistemas de transducción, también mediante mecanismos que incluyen la fosforilación/defosforilación, la proteólisis, la interacción con otras proteínas o las fluctuaciones de metabolitos que actúan como segundos mensajeros.

El diseño modular permite ensamblar complejos de proteínas señalizadoras

Por último, otra estrategia común en los procesos de comunicación intracelular, que también se utiliza conjuntamente con las anteriores, es la existencia de múltiples «**módulos**» o **dominios funcionales** en las proteínas transductoras de señal, que van a permitir su ensamblaje y desensamblaje transitorio en **complejos multimoleculares** implicados en señalización. Muchas proteínas de señalización están construidas a base de «módulos» parecidos, que tienen determinada capacidad de unirse unos con otros, o de reconocer determinadas señales en las células, como por ejemplo la existencia de residuos de tirosina fosforiladas (módulos SH₂), de secuencias ricas en prolina (módulos SH₃) o de mayor concentración de derivados lipídicos del fosfatidilinositol (módulos PH). Tony Pawson, uno de los pioneros en la caracterización funcional de estos módulos, ha sugerido que esta estrategia permite generar una gran diversidad de proteínas señalizadoras a partir

de distintas combinaciones de un número limitado de dominios funcionales con características comunes. En este sentido, afirma, *“la evolución sería el resultado no tanto del diseño previo optimizado de un ingeniero, sino de una especie de «bricolaje» molecular, en la se obtiene el máximo partido de un número limitado de piezas disponibles.”*

Como recordaba recientemente Ricard Guerrero: *«la continuidad y unidad de la vida se pone de manifiesto en la uniformidad de los sistemas genéticos y en la constancia de la composición molecular de los organismos. La vida es químicamente conservadora. La biología molecular demuestra que toda la vida actual procede de unos antepasados comunes. Nuestro DNA proviene de las mismas moléculas que estaban presentes en las células primitivas. La evolución conecta la vida a través del tiempo. Cada uno de nosotros es la consecuencia de una serie de replicaciones sucesivas del DNA primigenio que no se ha interrumpido jamás».*

Esto lleva sucediendo 3.000 millones de años, lo que ha permitido generar toda la enorme diversidad de especies vivas a partir de organismos ancestrales, mediante la combinación y modificación de materiales y módulos funcionales ya existentes, en esa especie de bricolaje molecular que comentaba Pawson. El gran biólogo Sydney Brenner afirmaba recientemente que *«el reto de la biología será reconstruir el pasado»*. Y añadía: *«Si las matemáticas son el arte de lo perfecto y la física es el arte de lo óptimo, la biología no es más que el arte de lo satisfactorio: cualquier cosa sirve, siempre que funcione. Muchas cosas que encontramos en los genomas no está ahí por una razón lógica, relativa al diseño óptimo, sino que son una mera consecuencia de la forma en que los genomas surgieron en la historia. Lo interesante de los genomas es su dimensión histórica».*

Ese «todo vale, si funciona» explica la extraordinaria biodiversidad, la enorme cantidad de soluciones «satisfactorias» que comparten las características comunes esenciales al proceso vital.

En definitiva, y retornando a los mecanismos fundamentales en los que se basa la comunicación intracelular, pueden construirse sistemas de señalización muy complejos y altamente re-

gulados, combinando las distintas estrategias de los interruptores moleculares de las proteínas G, las quinasas/fosfatasas, y los procesos de ensamblaje/desensamblaje controlado de complejos multimoleculares basados en la estructura modular de muchas de las proteínas implicadas.

Por ejemplo, muchos de los denominados factores de crecimiento, mensajeros que regulan la proliferación y diferenciación de múltiples tipos celulares, son reconocidos por proteínas receptoras que, como consecuencia de este acto de complementariedad molecular, dimerizan y estimulan una actividad quinasa residente en la propia proteína receptora, que se autofosforila en residuos de tirosina. Estos aminoácidos así modificados actúan como «reclamo» de otras proteínas que poseen unos módulos funcionales denominados SH₂, que reconocen específicamente tirosinas fosforiladas (en determinados contextos de secuencia). De esta forma, se promueve un reclutamiento o **ensamblaje específico** de proteínas intracelulares. En muchas ocasiones, estas proteínas modulares reclutadas contienen como otra de sus piezas un factor de intercambio GTP/GDP de las proteínas G denominadas Ras. Estas proteínas son controladores esenciales de las funciones celulares y en ellas se descubrió la primera mutación oncogénica en 1982. De esta forma, la llegada del mensajero extracelular permite, en un momento y en un lugar específico, el encendido de este «interruptor molecular» en el interior de la célula. La proteína G Ras activa a su vez a otra quinasa (Raf), que entonces estimula a otra quinasa (MEK), y ésta a otra quinasa (MAPK) que finalmente se traslada al núcleo a modificar la expresión génica mediante la fosforilación de factores de transcripción que se unen a secuencias presentes en el DNA de diversos genes. Estos sistemas en **cascada** son muy típicos y presentan un extraordinario poder de **amplificación**.

Piénsese, por ejemplo, en la modulación del metabolismo del glucógeno por adrenalina en el hígado o el músculo. La presencia de moléculas de adrenalina en el medio externo es detectada en la superficie de la célula por una proteína de membrana, el receptor β-adrenérgico, que como ya hemos detallado, modifica su conformación y activa el «interruptor» a varias proteínas G, (Gs), que a su vez estimula a la enzima adenilil ciclasa, que produce rápidamente múltiples AMPc a partir de ATP. El AMPc activa alóstericamente a la PKA, y ésta fosforila y ac-

tiva a diversas moléculas de otra quinasa, la glucógeno fosforilasa quinasa, que a renglón seguido modifica y activa muchas moléculas de glucógeno fosforilasa, enzima que degrada glucógeno para producir glucosa. Esta amplificación sucesiva de la señal permite que la activación de un solo receptor puede conducir a la producción de 100 millones de moléculas de glucosa, que se moviliza así para atender a las necesidades energéticas del organismo.

En resumen, la utilización combinada de quinastas, proteína G y módulos de ensamblaje permite articular una amplia dinámica de cambios secuenciales, de modificación de la localización y actividad de proteínas celulares, característicos de los sistemas de señalización celular.

Mecanismos de regulación y desensibilización: el ejemplo de las quinastas de receptores acoplados a proteínas G

Otra característica general de los sistemas de señalización celular es su capacidad de modular las características de la respuesta a un determinado estímulo en función de las circunstancias concurrentes, de lo que podríamos llamar su «**memoria de activación**». Así, la respuesta de una célula a un mismo estímulo A podrá ser mayor o menor si previa o simultáneamente ha recibido otro estímulo de un mensajero diferente B, en lo que se denominan procesos de transmodulación. Por otra parte, se conoce como **desensibilización** al fenómeno biológico por el que la respuesta celular disminuye con el tiempo en presencia de un estímulo de intensidad constante. Dicho de otra forma, el sistema de alguna forma recuerda si ha sido estimulado previamente por el mismo mensajero. Esta pérdida de respuesta ante la presencia crónica de un estímulo (por ejemplo, la habituación a un aroma, que al cabo de un tiempo ya no genera sensación olorosa; o a un fármaco, que deja de tener efecto) tiene una notable importancia fisiológica y farmacológica. Estos procesos de transmodulación, desensibilización y control son un importante área de estudio actual dentro del campo de la señalización celular.

Mi grupo de trabajo está interesado desde hace muchos años en investigar los mecanismos de **regulación** de la señalización a través de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR).

Como he mencionado en otro apartado, los GPCR son una superfamilia de proteínas de siete dominios transmembrana que actúan como receptores en la membrana plasmática de una gran variedad de mensajeros químicos (adrenalina, nor-adrenalina, dopamina, acetil-colina, glutamato, derivados lipídicos como las prostaglandinas, opiáceos, péptidos vasoactivos como angiotensina o endotelina, quimioquinas, neuropéptidos, proteínas con función hormonal liberadas de la hipófisis y de glándulas endocrinas, etc.), que controlan así funciones celulares muy diversas, incluyendo la proliferación, diferenciación, migración y metabolismo celular, y la percepción sensorial.

La estimulación de GPCR conduce, a través de su interacción con proteínas G heterotriméricas y otras proteínas celulares a la modulación de múltiples vías de señalización intracelular. Estas incluyen las rutas «clásicas» de segundos mensajeros controlados por adenilil ciclasas, fosfolipasas y canales iónicos y, según se está demostrando más recientemente, las distintas cascadas de quinasas activadas por mitógenos y por estrés (ERK/MAPK, JNK, p38, ERK5) o la vía PI3K/Akt. Estas rutas, a través de sus efectos sobre distintos procesos celulares y sobre la transcripción génica, tienen gran importancia en el control de la proliferación, diferenciación, supervivencia o quimiotaxis.

Además de promover la activación de proteínas G, la estimulación de GPCR conduce a su interacción con unas **quinasas específicas, denominadas GRKs** (del inglés G protein-coupled receptor kinases), que los fosforilan en residuos intracelulares. Eso permite a su vez que se unan al receptor fosforilado las proteínas llamadas **arrestinas**, que evitan que el receptor se comuniquen con las proteínas G aunque esté presente el estímulo, esto es, promueven la desensibilización del sistema.

La fosforilación específica del receptor (sólo en su estado activado) por la quinasas GRKs y la posterior unión de las arrestinas se ha mostrado como un mecanismo universal de regulación de la práctica totalidad de la GPCR, e incluso podría ser extensible a otras familias de receptores. Fíjense que estos mecanismos de regulación utilizan las mismas estrategias (fosforilación y ensamblaje secuencial y controlado de proteínas) que las propias de la diseminación de la señal. Incorporan, además, otro concepto ampliamente utilizado en los circuitos vitales: el

control por retroalimentación, el «feedback» positivo o negativo que ejercen elementos posteriores en la cascada sobre los que los han causado.

Tuve la fortuna de participar en el laboratorio del Profesor Robert J. Lefkowitz, en la Universidad de Duke en Carolina del Norte, en la identificación y purificación inicial del primer miembro de esa familia de quinasas GRKs, así como en indicar, en una publicación en *Nature* en 1986, que estos mecanismos de regulación, descubiertos en el sistema beta-adrenérgico, funcionaban también en otro GPCR como la rodopsina, lo que sugería su universalidad.

El trabajo adicional de diversos grupos de investigación durante estos últimos 18 años ha desvelado otras y muy importantes funciones adicionales para las GRKs y las arrestinas. Tras la fosforilación por GRK y la unión de arrestinas, se inicia un proceso de internalización transitoria de receptores que permite su desfosforilación y reciclaje a la membrana plasmática en forma funcional, proceso en el que GRKs y arrestinas están también implicadas, propiciando el acoplamiento de los receptores con la maquinaria endocítica mediante la unión de β -arrestinas a clatrina y a la proteína adaptadora AP-2, quizá también con la participación de la interacción de GRKs con otras proteínas celulares. La presencia de los GPCR en endosomas en un entorno de pH ácido propicia la acción de fosfatasas que los desfosforilan y resensibilizan o bien los conduce a degradación en lisosomas.

Se conocen hasta el momento en mamíferos 7 genes para GRKs. Todas las GRKs comparten un dominio central catalítico, similar a otras serina/treonina quinasas. El dominio C-terminal es de tamaño variable, y parece facilitar su interacción con fosfolípidos y/o proteínas de membrana. El extremo N-terminal contiene señales de interacción aún no caracterizadas con GPCR, además de una región de homología a la familia de proteínas RGS (Regulators of G protein signaling). Las GRK1 y 7 se expresan fundamentalmente en la retina, GRK4 en testículos, y el resto son de expresión ubicua en el adulto, aunque con diferencias en sus niveles tisulares. De todas ellas, la isoforma GRK2 es la mejor caracterizada y la que ha despertado mayor interés, por su importante papel en la regulación de diversos tipos de GPCR y sus alteraciones en diversas circunstancias patológicas, como se detallará más adelante.

En lo que respecta a las arrestinas, se han descrito las arrestinas visuales, expresadas en retina, y las denominadas β -arrestina-1 y β -arrestina-2, de expresión ubicua, y cuyas diferencias funcionales se están ahora comenzando a explorar activamente. Puesto que un número limitado de GRKs (7) y de arrestinas (3) participan en la regulación de muchos GPCR, se piensa que su función es muy importante y que deben estar finamente reguladas.

Nuevas funciones de GRKs y arrestinas

Más aún, si se tiene en cuenta que, además de participar en la desensibilización, tráfico intracelular y re-sensibilización de GPCR, datos obtenidos en los últimos años indican que las GRKs y arrestinas son componentes fundamentales de las propias cascadas de señalización iniciadas por estos receptores, por su capacidad de interactuar directamente con otras proteínas celulares, que pueden ser así atraídas al entorno del receptor.

En efecto, datos recientes indican que β -arrestina puede reclutar otras proteínas celulares al complejo de señalización de GPCR, como la tirosina quinasa c-Src, la quinasa JNK3, y componentes de la cascada Raf/MEK/Erk, lo que sugiere un papel esencial para GRKs y β -arrestina en la modulación de cascadas mitogénicas y de estrés por GPCRs. Se ha especulado que el papel de proteína «**andamio**» de β -arrestina permitirá la activación selectiva de MAPK en determinadas localizaciones subcelulares citoplasmáticas. Por otra parte, datos recientes indican que las funciones adaptadoras de las arrestinas podrían ampliarse. Se ha publicado que β -arrestina-1 interactúa con la proteína transductora Dishevelled, con una fosfodiesterasa de AMPc (PDE4), con el regulador del citoesqueleto Ral-GDS, o con los componentes de la cascada de señalización de NF- κ B y del receptor de la insulina. También con la E3 ubiquitina ligasa Mdm2, lo que promueve la ubiquitinación de β -arrestina y de receptores β_2 -adrenérgicos, lo que a su vez es crítico para la internalización y la degradación de esos receptores, respectivamente.

En la misma línea, resultados recientes de distintos laboratorios (incluido el nuestro) indican que GRKs, y particularmente GRK2, es capaz de interactuar y de fosforilar otras proteínas

diferentes de los GPCR, lo que amplía también, como en el caso de las arrestinas, el espectro de sus funciones celulares y plantea la necesidad de un mejor conocimiento de su red de interacciones e interconexiones funcionales.

La proteína GRK2 se caracteriza, además de por su función quinasa, por ser una proteína con diversos dominios de unión proteína-proteína que permiten su interacción directa con moléculas relevantes en señalización, como PI3K, el inhibidor de Raf1 o KRIP, la subunidad $G\alpha_q$ de las proteínas G, subunidades $\beta\gamma$ de proteínas G heterotriméricas o el factor regulador de adhesiones focales GIT/Cool, entre otras. El significado funcional de estas interacciones se conoce sólo parcialmente, pero posibilita que GRK2, de modo independiente de fosforilación, modifique la actividad, localización, estabilidad o capacidad de interacción de estos factores, u otros por determinar, con sus moléculas efectoras, como el bloqueo de la interacción de PLC β con $G\alpha_q$ en presencia de GRK2. Por otro lado, GRK2 tiene capacidad para fosforilar diversos sustratos diferentes de receptores de membrana, como fosducinas, sinucleínas, tubulina o el factor ribosomal P2, pudiendo modular procesos como la síntesis de proteínas o la arquitectura del citoesqueleto.

La complejidad funcional del conjunto de proteínas con las que interacciona GRK2 (***interactoma de GRK2***), presenta a esta quinasa como un punto importante de convergencia para diferentes vías de señalización, sugiriéndose **nuevas implicaciones funcionales**.

En resumen, el relevante papel de GRKs y arrestinas tanto en la modulación como en las propias vías de señalización mediadas por GPCR, sugiere que cambios en la expresión y/o actividad de estas proteínas podrían afectar a la eficacia y características de las vías de transducción mediadas por GPCR y tener transcendencia fisiopatológica.

Regulación de GRKs y nuevas interrelaciones funcionales

De acuerdo con esa idea, se han descrito cambios en los niveles y/o en la actividad de estas GRKs, en particular GRK2, en distintas situaciones patológicas, como el fallo cardiaco congestivo, la hipertensión (aumento) o la artritis reumatoide (dis-

minución). Estos cambios pueden contribuir al desarrollo o al desencadenamiento de estas patologías.

Las alteraciones en los niveles y/o funcionalidad de las GRKs en esas circunstancias serán consecuencia de un **desequilibrio** en sus procesos normales de síntesis, degradación y control. Un esfuerzo importante de nuestro laboratorio se centra en entender cómo se regula la localización, la actividad y la expresión de GRKs, con el fin de explicar sus cambios en situaciones patológicas. Por otra parte, también nos interesa el estudio del «interactoma» de GRK2, es decir, el conjunto de interacciones funcionales que establece con otras proteínas celulares, para así poder prever las consecuencias de sus alteraciones.

Se han descrito numerosos mecanismos que mantienen a GRK2 inhibida, desde su estructural tridimensional en estado de conformación inactiva hasta la interacción con actinina, Ca^{2+} /calmodulina, caveolina o proteínas del retículo, interacciones que cambian su localización subcelular e inhiben su actividad. Asimismo, la fosforilación de GRK2 por otras quinasas modula tanto la actividad catalítica frente a receptores como la localización subcelular, promoviendo su estimulación (fosforilación por c-Src y PKC) o inhibición (fosforilación por ERK1/2). Por último, diferentes mecanismos transcripcionales y de control de la estabilidad son responsables de los niveles de expresión de GRK2.

Nuestro grupo ha contribuido en los últimos años a develar estos mecanismos, habiendo establecido que la **degradación** de GRK2 puede contribuir a las disfunciones de GRK2 observadas en determinadas patologías y a su desarrollo. Así, hemos descrito el rápido reciclaje de GRK2 por la vía del proteasoma dependiente de ubiquitina y su estimulación por GPCR, lo cual permite, en condiciones crónicas de activación de receptores, preservar cierta capacidad de respuesta a subsiguientes estímulos. Este rápido reciclaje de la quinasa depende del reclutamiento de c-Src al receptor mediado por β -arrestina y de la fosforilación de GRK2 por c-Src en residuos que hemos definido y que promueven su ubiquitinación y degradación. La fosforilación por ERK1/2 en la serina 670 de GRK2 induce también su degradación por el proteasoma, promoviendo la interacción con la proteína proil-isomerasa Pin1, la cual induce un cambio conformacional desestabilizante en GRK2. También hemos ob-

servado que existen otras quinasas dirigidas por prolinas que pueden fosforilar la serina 670 de GRK2 y promover la unión de Pin1. Así, hemos identificado a la quinasa Cdk2 como responsable de la fosforilación de GRK2 durante la progresión del ciclo celular y de la disminución de los niveles de esa proteína en la transición G2/M del ciclo.

El conjunto de estos datos sugiere que la adecuada regulación de GRK2 es necesaria para procesos celulares básicos, poniéndose de manifiesto nuevos papeles funcionales de esta quinasa en la regulación del ciclo celular y de la proliferación. Este concepto se refuerza por las recientes observaciones de nuestro grupo que identifican al proto-oncogen Mdm2 como un elemento más del interactoma de GRK2. Una de las repercusiones funcionales de esta interacción es la degradación de GRK2 por Mdm2, que actúa como E3 ubiquitina ligasa de esta quinasa.

Estos datos, junto con la ubicua distribución de GRK2 y su predominante expresión de poblaciones celulares no diferenciadas y con capacidad proliferativa durante la embriogénesis, acentúan la posible implicación de GRK2 en el control del ciclo celular.

En línea con este concepto, la delección del gen de GRK2 durante el desarrollo embrionario provoca la muerte del embrión en estadios tempranos, observándose una insuficiente irrigación vascular y una severa hipoplasia ventricular del corazón.

Otras líneas de trabajo de nuestro grupo, algunas ya publicadas y otras en desarrollo, refuerzan la idea de que GRK2 y otras GRKs desempeñan importantes papeles fisiológicos, derivados tanto del control de GPCR como de las nuevas dianas e interrelaciones funcionales que se están desvelando, tales como la modulación de p38MAPK, de las acciones de la proteína $G\alpha_q$, de las interacciones con la proteína GIT, o de la identificación de nuevos sustratos como la presenilina y la calsenilina. También estamos esforzándonos en comprender mejor cómo se regula la expresión de GRK2 a nivel transcripcional y post-transcripcional. Esperamos que estos nuevos conocimientos contribuyan a entender mejor las alteraciones que se producen en sistemas de señalización que son relevantes en patologías, con especial énfasis hasta el momento en patologías cardiovasculares y aquellas relacionadas con inflamación y migración ce-

lular. Estos nuevos datos también puedan ayudar en el futuro al diseño de nuevas estrategias y dianas diagnósticas y terapéuticas.

GRKs y patologías cardiovasculares

Los receptores acoplados a proteínas G median las acciones de mensajeros esenciales para la función del sistema cardiovascular. En efecto, la activación de receptores α y β -adrenérgicos, angiotensina II o endotelina, desempeña un papel central en la regulación de la contractilidad cardiaca, de la resistencia vascular, en el desarrollo del sistema cardiovascular o en el crecimiento y remodelación de los diversos tipos celulares cardiovasculares. Estos receptores y sus sistemas de transducción constituyen la diana de múltiples fármacos utilizados en el tratamiento del fallo cardíaco congestivo, la angina de pecho, o la hipertensión, enfermedades muy frecuentes y que constituyen un objetivo sanitario de primer orden. Todos estos receptores tienen en común que están regulados por GRKs y arrestinas. Puesto que, como se ha comentado, los niveles de ciertos GRKs están aumentados en fallo cardíaco congestivo, isquemia miocárdica, hipertrofia ventricular o hipertensión, es evidente el interés de investigar por qué se producen esos cambios y su repercusión funcional en la patogenia y evolución de diferentes cardiopatías.

Diferentes estímulos patofisiológicos tales como infarto de miocardio, hipertensión, enfermedades de las válvulas cardiacas, miocarditis viral o cardiomiopatía dilatada pueden provocar un aumento en la carga hemodinámica en corazón. Ello genera una respuesta hipertrófica adaptativa de los miocitos cardiacos que se caracteriza por un aumento de la masa y el volumen de cada célula individual y por la alteración del patrón de expresión génica. Como consecuencia se producen cambios en la batería de proteínas contráctiles y se activa la inducción de un programa de expresión de genes embrionarios no expresados en condiciones normales. Si el estrés hemodinámico persiste, el corazón sobrecargado entra en una fase crítica de transición desde una hipertrofia compensatoria a un fallo cardíaco.

Las situaciones de fallo cardíaco ponen en marcha mecanismos compensatorios del sistema simpático, que aumenta la estimulación adrenérgica, lo que a su vez promueve la desensibili-

zación de los receptores adrenérgicos (posiblemente potenciada por el incremento en GRKs) y una disminución selectiva en el número de receptores β_1 -adrenérgicos, ya que los niveles de β_2 AR no se encuentran tan alterados. Este desacoplamiento de receptores β_1 -adrenérgicos de proteínas G puede a su vez facilitar su acoplamiento a otras vías de señalización, como MAPK.

En este sentido, mi grupo de investigación también está investigando nuevas vías de señalización mediadas por receptores β_1 -adrenérgicos, y cómo la presencia de anti-anticuerpos anti- β_1 -adrenérgicos en una significativa proporción de pacientes con cardiomiopatía dilatada puede afectar a esos mecanismos de transducción, alterando los patrones de supervivencia y diferenciación cardiacas.

Por otra parte, diversos receptores acoplados a proteínas $G\alpha_q$ ($\alpha 1$ -AR, endotelina 1, angiotensina II) son capaces de promover un fenotipo hipertrófico tanto en modelos celulares como *in vivo*. Consistentemente, ratones transgénicos que sobreexpresan $G\alpha_q$ o formas constitutivamente activas de esta proteína desarrollan cardiomiopatía dilatada y fallo cardiaco. La señalización mediada por $G\alpha_q$ pone en marcha diversas vías intracelulares que podrían contribuir a este fenotipo, como la estimulación de PKC, de diversos módulos de quinasas mitogénicas y de estrés (Erk $1/2$; JNK/p38; Erk5) y la activación de factores de transcripción de la familia MEF-2 y calcineurina. Datos recientes también señalan la importancia de la ruta PI3K/PTEN en el desarrollo y el mantenimiento de hipertrofia cardiaca.

Es muy interesante destacar que muchas de estas proteínas señalizadoras (GPCR, proteína $G\alpha_q$, ERK $1/2$, p38MAPK, PI3K parecen formar parte del «**interactoma**» de GRK2 que diversos laboratorios estamos delimitando.

Además de los cambios detectados en los niveles y función de GRK2 y otras GRKs en las distintas **patologías cardiovasculares** que ya he reseñado, distintas evidencias sugieren una importante relación de las proteínas GRKs en el establecimiento y/o el mantenimiento de la disfunción cardiaca:

- Los animales transgénicos que sobreexpresan GRK2 o una construcción inhibidora de GRK2, muestran una contractilidad cardiaca disminuida o aumentada, respectivamente.

- Ratones deficientes para GRK2 son letales durante la embriogénesis, en condiciones de homocigosis, por hipoplasia cardiaca.
- También en modelos en ratones que desencadenan fallo cardiaco sin concurso de hipertrofia, ratones con deleción del gen codificante de la proteína de músculo cardiaco LIM o ratones que sobreexpresan la calsecuestrina (CSQ), se observa un papel para GRK2. Ambos tipos de animales desarrollan cardiomiopatías graves y su esperanza de vida es muy corta. Sin embargo, los dos modelos exhiben un rescate de su fenotipo (funciones cardiacas normales y prolongación de la supervivencia media) en presencia de una construcción inhibidora de GRK2. Además, la inhibición de GRK2 actúa de manera sinérgica con tratamientos de beta-bloqueantes en la mejoría observada en estos ratones.
- La sobreexpresión de GRK2 en músculo liso vascular es suficiente para provocar hipertrofia cardiaca e hipertensión en modelos animales.

Sin embargo, hay todavía muchas preguntas que responder. ¿Son los cambios observados en las GRKs un factor desencadenante de fallo cardiaco o una consecuencia bioquímica del proceso de remodelación que tiene lugar en esas circunstancias? ¿El aumento en los niveles de GRK2 es beneficioso o pernicioso, o depende de la fase de la enfermedad? ¿Puede tener valor diagnóstico o tener interés como diana terapéutica?

Responder a esas preguntas exige profundizar en los mecanismos y señales que gobiernan la expresión y la funcionalidad de GRK2 y otras GRKs en distintos tipos celulares cardiovasculares, así como conocer más en detalle las consecuencias funcionales de las nuevas interacciones de GRK2 con las distintas proteínas transductoras implicadas que he mencionado más arriba.

GRKs, inflamación y migración

Estas investigaciones también son aplicables y necesarias en otros contextos fisiológicos donde se adivinan importantes re-

percusiones de las alteraciones en GRK2, como es el caso de su disminución en situaciones inflamatorias como la artritis reumatoide.

Diversas evidencias experimentales sugieren que GRK2 y otras GRKs, así como las arrestinas, desempeñan un papel relevante en la respuesta fisiológica y patológica de las quimioquinas:

- GRK2 presenta altos niveles de expresión en leucocitos, que se incrementan durante la activación de diversas poblaciones leucocitarias.
- Distintos laboratorios, incluido el nuestro, han mostrado la capacidad de GRK2 de fosforilar y modular receptores de quimioquinas.
- Nuestro laboratorio, en colaboración con el de la Dra. Ángela Nieto, ha mostrado recientemente la presencia de altos niveles de expresión de GRK2 en poblaciones de células migratorias en estadíos tempranos del desarrollo embrionario del ratón.
- En circunstancias patológicas, se ha observado disminución en la actividad y niveles de GRK2 en células periféricas de sangre en pacientes con artritis reumatoide y en modelos experimentales de esta patología en rata, situaciones en las que el reclutamiento de monocitos y linfocitos está incrementado, quizá como consecuencia de una mayor respuesta a quimioquinas en estas circunstancias. Estos datos son coherentes con nuestros resultados en colaboración con la Dra. C. Heijnen, que indican una mayor respuesta de vías de señalización intracelular a quimioquinas en ratones heterocigotos para el gen de GRK2, que también son más sensibles a desarrollar patologías inflamatorias.
- Ratones que carecen de GRK6 y de β -arrestina 2 presentan notables deficiencias en la respuesta migratoria de leucocitos.
- Experimentos que se están desarrollando en nuestro grupo, en colaboración con otros laboratorios dentro de la

Red Europea de Excelencia MAIN («Migration and inflammation») sugieren importantes consecuencias de la interacción de GRK2 con la proteína GIT1 en el control de la migración celular.

Este papel de GRK2 en el control de **receptores de quimioquinas** y su posible implicación en migración celular invitan a sugerir que esta quinasa sea también relevante en otros procesos fisiopatológicos que implican a quimioquinas y sus receptores. La migración de células tumorales y el fenómeno de metástasis comparten similitudes con el tráfico de leucocitos, regulado por quimioquinas y sus receptores. Recientemente, se ha descrito que la expresión específica de receptores de quimioquinas en células tumorales es un evento esencial que conduce a la invasión celular y metástasis de esas células tumorales de forma órgano-específica y dependiente de quimioquinas y sus correspondientes receptores, sugiriendo un papel relevante para los mismos en la invasividad celular. Se ha visto recientemente que el factor de transcripción Snail es importante para procesos de transición epitelio-mesénquima y adquisición de propiedades migratorias, y que participa durante la adquisición del fenotipo invasivo en tumores epiteliales. Experimentos preliminares en nuestro laboratorio, en colaboración con la Dra. Angela Nieto, utilizando el promotor del gen de GRK2, parecen indicar que Snail estaría implicado en la represión a nivel transcripcional de esta proteína. Todo ello nos anima a explorar la posible participación de GRK2 en los procesos de **migración celular** inducidos por quimioquinas en circunstancias normales y patológicas.

En resumen, hemos desvelado que hay diversas señales extracelulares que, a través de la fosforilación de GRK2 por diversas quinasas, pueden modificar su actividad y degradación, así como su interacción con otras proteínas, lo que puede ser interesante para entender mejor sus funciones celulares y sus alteraciones en patologías.

La hipótesis fundamental es que cambios en la expresión o la función de GRKs altera la señalización mediada por receptores y sistemas clave en el sistema nervioso, inmune o cardiovascular. Así, el aumento de GRKs en patologías cardíacas, podría alterar la señalización vía receptores adrenérgicos, de angiotensina o endotelina, alterando así la función cardiovascular. Por el contrario, la disminución de GRKs en inflamación

podría incrementar la respuesta migratoria a quimioquinas en esta patología. En este sentido, se ha comprobado que la respuesta a quimioquinas está aumentada en células de ratones que expresan menos niveles de GRK2, lo que favorecerá una excesiva migración de leucocitos hacia su lugar de acción.

Sistemas de señalización celular, patologías y dianas terapéuticas

Estos datos relacionados con el trabajo de nuestro grupo de investigación vuelven a recordar que muchas situaciones patológicas se derivan de un funcionamiento alterado (excesivo o disminuido) de los sistemas de comunicación celular. A su vez, múltiples fármacos actúan modulando las cascadas de señalización a diferentes niveles.

El cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, los procesos neurodegenerativos o inflamatorios cursan con alteraciones en sistemas de señalización celular, ya sea por cambios en los niveles de mensajeros, en el número o la funcionalidad de los receptores o de los distintos componentes de las cascadas de transducción, o en una mezcla de estos motivos.

En ocasiones pueden producirse alteraciones genéticas que lleven a una **señalización constitutiva** e independiente del factor extracelular. Este tipo de alteraciones afectan fundamentalmente a aquellas moléculas que regulan positivamente las rutas de señalización. Por otro lado, pueden producirse alteraciones genéticas que eliminen la función de una proteína concreta, bien debido a la pérdida del gen respectivo o a mutaciones puntuales que creen problemas en la expresión de una proteína o en su actividad biológica. Este tipo de disfunciones afectan a moléculas que actúan como reguladoras negativas de las cascadas de señalización. El ejemplo más prototípico de estas disfunciones moleculares es el cáncer, una enfermedad que se origina como consecuencia de la desregulación de las cascadas de señalización que modulan la proliferación celular, la diferenciación celular, la detección/reparación de daño genético, y el proceso de apoptosis.

Ahora sabemos que esta patología se debe a la acumulación de mutaciones que determinan bien la activación constitutiva

(en el caso de los oncogenes) o la inactivación (en el caso de los genes supresores de tumores) de proteínas implicadas en la señalización celular. El resultado son rutas de señalización constitutivamente activas, que dan órdenes continuas de proliferación celular sin posibilidad de control externo.

Aparte del cáncer, se conocen también ahora decenas de enfermedades hereditarias derivadas de procesos de señalización celular alterados con repercusiones en la anatomía y/o en la fisiología de las personas afectadas (ciertos tipos de sordera y de retraso mental, procesos de autoinmunidad, la displasia facio-genital, síndrome de Wiscott-Aldrich, de McCune-Albright, etc.).

En otras muchas enfermedades se encuentran alterados los **niveles de mensajeros y/o las rutas de señalización que controlan**. La diabetes, por ejemplo, es resultado de reducidos niveles de la insulina, mensajero clave en el control de la glucosa plasmática (diabetes tipo I) o de una reducida eficacia de la cascada de señalización de la insulina (diabetes tipo II). En patologías cardiovasculares, existen como ya he comentado aumentos en los niveles de mensajeros como catecolaminas, angiotensina o endotelina, que alteran a su vez el normal funcionamiento y crecimiento de tipos celulares cardiovasculares, y pueden conducir a hipertrofia cardíaca y a fallo cardíaco. En la enfermedad de Parkinson, la degeneración de las neuronas de determinada zona del cerebro disminuye los niveles del neurotransmisor dopa-mina.

Es interesante también señalar que diversos patógenos utilizan rutas de señalización para causar sus efectos. Así, la toxina colérica «estrokeando» el interruptor molecular de la proteína Gs de las células del epitelio intestinal, inhibiendo su actividad GTPásica y dejándola irreversiblemente en su estado activo, lo que altera el tráfico de iones y líquido a través del intestino y promueve la deshidratación y diarrea típicas de la infección con *Vibrio cholera*. Otras toxinas bacterianas, como la pertúsica (causante de la tos ferina), o la botulínica, tienen como dianas otras proteínas G (Gi heterotrimérica y proteínas Rho monoméricas, respectivamente). Otras bacterias, como *Salmonella* o *Yersinia*, y distintos virus (SIDA, herpes, Epstein-Bar, etc.) han desarrollado o tomado evolutivamente moléculas de señalización (en algunos casos versiones truncadas o alteradas constitutivamente) que les permiten controlar a su gusto las ru-

tas biológicas de las células que infectan, facilitando su internalización, proliferación, o la evasión del sistema inmune.

El mejor conocimiento de los procesos de señalización implicados y alterados en los distintos procesos fisiológicos y patológicos permite también utilizarlos como **dianas de fármacos**. La idea básica es aprovechar la gran capacidad de control de las funciones celulares de estos sistemas para modificarlas de la forma más eficaz y específica posible.

En algunos casos, la estrategia consiste en modular exógenamente los niveles de mensajero, bien para evitar su carencia, como sería el caso de la administración de insulina, o para evitar que se produzca en exceso, como la aspirina y los inhibidores de ciclooxigenasas de nueva generación, que evitan la excesiva síntesis de los mensajeros denominados prostaglandinas y de otros derivados del ácido araquidónico, controlando así procesos inflamatorios.

En otros casos, se administran compuestos químicos capaces de unirse con gran afinidad a los mismos receptores que los mensajeros endógenos, consiguiendo así mimetizar (agonistas) o impedir (antagonistas) su acción. Por ejemplo, agonistas de receptores beta2-adrenérgicos son eficaces broncodilatadores; antagonistas beta1-adrenérgicos se utilizan para el tratamiento de la hipertensión; antagonistas del receptor H2 de la histamina inhiben la excesiva secreción gástrica; agonistas de receptores de opiáceos, como la morfina, se utilizan como analgésicos, etc. Todos estos últimos son ejemplos de fármacos moduladores de distintos miembros de la gran superfamilia de receptores de membrana, denominados receptores acoplados a proteínas G, de los que ya hemos hablado, y de los que se estima que existen del orden de 1000 en los genomas de vertebrados, aunque hasta ahora en humanos sólo se conocen los mensajeros endógenos y la función fisiológica esencial de unos 160. Más del 50 por ciento de los fármacos actualmente en el mercado tienen como diana miembros de esta familia de receptores, lo que da idea de su importancia actual y futura. La identificación de los procesos biológicos en los que participan los receptores aún «huérfanos» (es decir, de los que se conoce el gen, pero de los que se ignora la función que controlan y el mensajero endógeno) y de posibles ligandos moduladores es un reto muy atractivo en el inmediato futuro.

La modulación farmacológica de los sistemas de señalización celular puede, además, realizarse a otros niveles distintos de la interacción receptor-mensajero. Se trata en este caso de interferir específicamente en las actividades de componentes clave de la cascada de señalización intracelular. Así puede controlarse la desaparición de segundos mensajeros, como los inhibidores de fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (estrategia de fármacos tipo Viagra, por ejemplo).

Un campo de enorme interés es el de las enzimas que fosforilan (quinasas) o desfosforilan (fosfatasas) a otras proteínas, que es, como se ha mencionado, una estrategia ampliamente utilizada en biología para modificar temporalmente su actividad, localización o estabilidad. Fármacos inmunosupresores empleados para evitar el rechazo a órganos transplantados, como la ciclosporina, son inhibidores de una proteína fosfatasa modulada por calcio, denominada calcineurina. En el caso de las quinasas, un área experimental muy activa (con varios ensayos en fases I a III) es la búsqueda de inhibidores de tirosina quinasas asociadas a receptores de factores de crecimiento relacionados con el cáncer. Muy recientemente, el mejor conocimiento del papel celular y de la estructura de una tirosina quinasa denominada Abl ha conducido al descubrimiento de un nuevo fármaco, denominado Glivec, que ya ha demostrado ser de gran eficacia en el tratamiento de cierto tipo de leucemia y de cáncer.

En definitiva, el estudio del campo de la comunicación celular va a ser clave en el futuro para la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Los retos del futuro

Como he intentado resumir en los capítulos precedentes, el desarrollo del campo de la **comunicación celular** en los últimos 50 años ha sido extraordinario. El mejor conocimiento de los circuitos de señalización celular y su integración y coordinación ha permitido una mejor comprensión de las bases moleculares del crecimiento y la diferenciación celular, del desarrollo embrionario y la morfogénesis, de la migración, la percepción sensorial, de las acciones del sistema nervioso y endocrino. A su vez, ello ha permitido conocer mejor las alte-

raciones que tienen lugar en múltiples situaciones patológicas, los mecanismos de acción de fármacos e identificar nuevas dianas y estrategias diagnósticas y terapéuticas. Sin embargo, queda aún mucho camino por recorrer. Aunque se ha avanzado mucho en nuestra capacidad de descripción y caracterización detallada de los sistemas biológicos, nuestro entendimiento profundo acerca de cómo se lee el genoma y cómo el entorno regula la expresión de la información genética es aún limitado.

*«Delante de nosotros está siempre el infinito», afirmó Saint-Hilaire, citado por Cajal. La nueva investigación en biología supone el estudio y la integración de múltiples niveles de creciente **complejidad** («explicar lo visible complejo, mediante lo invisible simple», como recordaba François Jacob), desde el genoma al transcriptoma, al proteoma y a las funciones fisiológicas. En palabras del Premio Nobel Sydney Brenner: «en el pasado hemos transitado de los organismos a los genes. Hemos partido, con una aproximación reduccionista, de sistemas biológicos complejos a intentar entender la función de un determinado gen. Ahora se trata de transitar desde los genes a los organismos, de las múltiples interacciones de los genes, entre sí y con el entorno, para poder entender y predecir el funcionamiento de los organismos».*

Para avanzar en esta formidable tarea será necesario, sin duda, un mejor conocimiento de **las redes de interacción funcional entre genes y proteínas, y de su control por los sistemas de señalización celular**. Tendremos que entender mejor cómo se genera especificidad y complejidad en las distintas cascadas de transducción de señal, comprender cómo la célula integra las distintas señales que recibe en el tiempo; los patrones de localización subcelular de los mensajes generados, las fluctuaciones espacio-temporales de la señal, qué determina la amplitud y la duración de la activación de los sistemas de señalización celular. También debemos tener en cuenta que las células en el organismo y las que están alteradas en patologías no están aisladas. Por ejemplo, los procesos cancerosos son el resultado de un conjunto de interacciones entre las células transformadas y otros tipos celulares. Por lo tanto, hay que intentar resolver la situación de ese conjunto integrado, considerando todas las interrelaciones relevantes, procurando desarrollar los adecuados sistemas experimentales.

Este conocimiento más profundo del «interactoma» celular debe ir acompañado de otras estrategias. Es fundamental la información sobre los genes que son críticos para modificar el estado fisiológico normal y provocar la patología. Para identificarlos existen dos grandes aproximaciones: los estudios de asociación genética, cuando puedan establecerse claramente en humanos; y los estudios de modificación de la expresión génica en modelos animales mediante disrupción o modificación génica, o las nuevas tecnologías de RNA de interferencia.

En la actualidad, tras la secuenciación del genoma del ratón y de otros organismos modelo, hay programas de investigación muy activos para variar la expresión de todos los genes de una manera sistemática, y ver cual es su repercusión a nivel de fenotipo, dando así idea de cual es la función fisiológica relevante de estos genes. Este es un reto muy importante, porque supone ser capaces de llegar a una caracterización fenotípica en profundidad de los modelos animales, lo que requiere instalaciones, personal y metodología adecuada.

Actualmente, la mayor parte de la información sobre la función génica, y sobre la posible utilidad como diana terapéutica de determinados genes, se basa en la utilización de modelos experimentales, como son cultivos celulares, modelos animales de enfermedades o, como se acaba de mencionar, la modificación de expresión génica en distintas especies modelo. Sin embargo, desde un punto de vista crítico, hay que plantearse hasta que punto son sistemas que reflejan adecuadamente la **complejidad de la fisiología y de la patología humana**. Para sacar el mayor partido posible a esta información tendremos que conocer, cada vez mejor, los cambios concretos en la expresión génica y las alteraciones fenotípicas reales asociadas a las patologías humanas.

Se están utilizando para este objetivo las nuevas metodologías genómicas. La aplicación de las metodologías genómicas, por ejemplo, al análisis molecular de biopsias en distintos tipos de cáncer, está empezando a permitir realizar unos «retratos moleculares» de los cambios patológicos, que puedan dar pistas sobre qué genes están alterados en determinadas patologías y pacientes, y relacionarlos con respuesta a tratamientos o pronóstico.

Otra disciplina, con importancia creciente, es la **proteómica** clínica, cuyo objetivo es analizar patrones de proteínas en tejidos o en el suero de pacientes como marcadores que pudieran estar alterados en determinadas patologías. La idea es que esto contribuya, por una parte, a una detección más temprana de la enfermedad, como complemento al diagnóstico, y también que permita identificar nuevas posibles dianas terapéuticas y un adecuado seguimiento de la eficacia terapéutica de determinadas tratamientos, por la variación de esos patrones de proteínas en el suero.

Todo ello requerirá cada vez más de una mejor conexión y colaboración entre la **investigación clínica** y la **investigación básica**, y el establecimiento de las plataformas tecnológicas precisas.

Este panorama futuro precisará, como puede fácilmente deducirse, pero tan difícil es de llevar a término, un gran esfuerzo de **colaboración transdisciplinar** y de integración de las distintas parcelas de conocimiento, recordando el bellísimo «haiku» de Mario Benedetti: *«Ola a ola/el mar lo sabe todo/ pero lo olvida»*. Se avecinan cambios en la propia forma de hacer ciencia, que requerirán también modificar la formación de las nuevas generaciones de investigadores.

Las nuevas metodologías genómicas suponen, en muchos casos, un cambio conceptual en la forma de hacer ciencia, pasando de una ciencia basada en hipótesis concretas a una aproximación más «observacional». Es importante no olvidar que estos nuevos planteamientos no anulan, sino que tienen que convivir y reforzar a la ciencia más tradicional, que tendrá que desarrollar y probar las nuevas hipótesis que surjan de la aproximación observacional. La mera acumulación de datos no genera por sí sola una mayor comprensión de los fenómenos biológicos. Cada vez será más necesario reflexionar sobre cómo poder **transformar información en conocimiento**. En este sentido, es indudable la importancia del desarrollo de la Bioinformática, encargada de proporcionar instrumentos prácticos y conceptuales para comprender, generar, procesar y propagar la información biológica. La Bioinformática no sólo es fundamental para el aprovechamiento y el acceso a las bases de datos, sino para la investigación y modelado de fenómenos biológicos complejos. Esta área es de indudable proyección futura, lo que requerirá la formación e incorporación de expertos, y la

instrucción en aspectos básicos de esta disciplina de las nuevas generaciones de científicos.

Sin embargo, nada podrá reemplazar a la reflexión rigurosa, al pensamiento crítico, a la duda creadora, a la hora de desentrañar los conceptos esenciales. «*La duda es uno de los nombres de la inteligencia*», ha escrito Jorge Luis Borges. También ha dicho Albert Einstein: «*Solo la imaginación es más importante que el conocimiento*».

Los científicos corremos el riesgo de estar demasiado ocupados generando datos y más preocupados por la corrección de nuestras observaciones que por su significado, como recordaba recientemente John Maddox. Un editorial de *Nature* de hace unos años incidía en el tema de si la comprensión global de los fenómenos biológicos puede ser abordada por los humanos, o corre el peligro de «delegarse» en los ordenadores, citando la frase del físico teórico Eugene Wigner, cuando afirmaba: «*Es magnífico que el computador haya entendido el problema; pero me gustaría entenderlo a mí también*». Sería preocupante que también los científicos derivemos hacia ese alarmante panorama futuro de «*información 100, pensamiento cero*» del que ha hablado José Saramago, y que puede también aplicarse a muchas facetas de la vida actual, en la que nos relegamos el papel de espectadores de la información generada, sin margen para la reflexión y la acción.

Tendremos que ir aprendiendo a conjugar todas estas nuevas posibilidades de las nuevas metodologías, de la colaboración transdisciplinar, con saber hacer las preguntas correctas y relevantes. Habrá que encontrar nuevos caminos, recordando el «haiku» de Matsuo Bashoo, ya en el siglo XVI: «*No sigáis las huellas / de los antiguos / buscad lo que ellos buscaron*».

Responsabilidad de la comunidad científica

La investigación biomédica se encuentra en un momento apasionante. Estamos al comienzo de un camino en que se vislumbran posibles aplicaciones de los nuevos conocimientos en los campos de la prevención, la predicción, el diagnóstico temprano, los tratamientos más personalizados, la utilización de nuevas dianas terapéuticas. El posible uso de células precursor-

ras o troncales para la reparación de órganos y tejidos abre también nuevas perspectivas en lo que se ha llamado la futura medicina regenerativa.

Es de esperar que los nuevos conocimientos puedan también paliar el previsible incremento, paralelo a la mayor esperanza de vida de las sociedades avanzadas, de las enfermedades complejas más prevalentes con la edad, como las disfunciones cardiovasculares, el cáncer, la diabetes o enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. También debemos procurar que los beneficios de esos nuevos conocimientos lleguen a otros países y sectores de población más desfavorecidos, donde el SIDA y enfermedades infecciosas como la malaria, la disentería o la tuberculosis hacen estragos todos los días.

La comunidad científica no puede ser silenciosa. Debe hacer oír su voz en estos temas, a través de las asociaciones, de las Academias, asesorando a los parlamentos y a los gobernantes, dialogando con la sociedad, ayudando a generar **consensos con base científica** sobre los problemas emergentes.

Los científicos tenemos también que ser cautos en las expectativas que generamos en la sociedad, haciendo un constante ejercicio de prudencia y de divulgación rigurosa, sin caer en los excesos de la «ciencia espectáculo» que acecha. Como apuntaba John Maddox en su ensayo introductorio del Informe Mundial sobre la Ciencia de 1998 realizado por la UNESCO, la prudencia (y la paciencia) de los científicos es esencial para evitar percepciones equivocadas y desconfiadas por parte de la sociedad, impaciente por el retraso en la prometida solución a problemas importantes y cercanos. *«El camino que va desde el descubrimiento científico hasta la aplicación práctica es con frecuencia largo y también incierto...los entusiastas estiman con precisión los beneficios de las ventajas potenciales, pero subestiman la dificultad de obtenerlas»*. Como ya dijo Confucio: *«Saber que se sabe lo que se sabe y saber que se ignora lo que se ignora: ésa es la verdadera ciencia»*.

Señoras y señores Académicos: cuando hace poco más de un año se conmemoraban 50 años del trascendental avance de Watson y Crick al proponer la estructura de doble hélice del DNA fue el momento de reflexionar sobre los espectaculares avances científicos que se han producido en este periodo. De lo que po-

demos estar hoy seguros es que los próximos 50 años serán aún más apasionantes en la investigación de la señalización celular, de la función y disfunción de los organismos complejos, y en las posibles aplicaciones de esos conocimientos para vivir todos más y mejor. A todos nos gustaría ser testigos de esos avances, que deben tener como objetivo paliar o evitar el sufrimiento humano. Ha dicho el poeta granadino Luis García Montero: *«La verdadera nostalgia / la más honda / no tiene que ver con el pasado / sino con el futuro»*.

El reto es formidable. Pero también es formidable la capacidad de la mente humana, incluso en el reconocimiento de que hay preguntas que nunca podremos contestar con certeza, de que hay terrenos fronterizos con el misterio. Ha escrito Jorge Luis Borges: *«quizá la muerte sea tan inverosímil como la vida.»* Y el jesuita y antropólogo francés Pierre Theillard de Chardin: *«En la escala de lo cósmico sólo lo fantástico tiene posibilidades de ser verdadero»*. Con todo el conocimiento que nos va aportando la Ciencia, será posible descartar algunas interpretaciones y desvelar muchos interrogantes, pero siempre quedarán cuestiones ante las que cada uno deba aventurar sus propias respuestas, dudas o esperanzas.

Impulso a la investigación biomédica

La investigación biomédica es un instrumento fundamental para mejorar nuestra calidad y expectativa de vida. En sus muy diversas facetas y niveles, la investigación biomédica persigue un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares de funcionamiento del ser humano y de sus alteraciones en circunstancias patológicas (**investigación básica**), el estudio de las manifestaciones, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades (**investigación clínica**), sus factores de riesgo e impacto en la salud pública (**epidemiología**), así como el desarrollo de tecnologías orientadas al mejor diagnóstico y tratamiento de los pacientes. La aplicación de los resultados y los conocimientos derivados de la investigación biomédica requiere la participación de las empresas farmacéuticas y de biotecnología, que contribuyen de forma notable a impulsar la economía de los países más avanzados. En definitiva, tanto por su papel esencial para mejorar la atención sanitaria, que constituye una demanda social prioritaria, como por su impacto en la

denominada «**economía basada en el conocimiento**» que se avecina, la investigación biomédica se perfila como una de las actividades más decisivas en el siglo XXI.

El objetivo manifestado por los líderes europeos en las cumbres de Lisboa en el año 2000 y de Barcelona en el año 2002 de impulsar la inversión en I+D para alcanzar el 3% del PIB en el año 2010, con el fin de poder competir con Estados Unidos y Japón, ha dado lugar a la discusión de diversas propuestas, pero todavía no se ha materializado en decisiones políticas y presupuestarias. Es importante recordar que, además de los incentivos para incrementar la I+D en el sector privado, el apoyo a la investigación biomédica básica (financiada fundamentalmente por el sector público) es esencial para garantizar el progreso científico a largo plazo, para poder incorporar el conocimiento generado por otros, para formar y atraer personal altamente cualificado en las diversas disciplinas, y para mantener la calidad del propio sistema educativo.

La propuesta de creación de un European Research Council, con una dotación financiera adecuada, y con órganos de gobierno ágiles que garanticen su autonomía y le den credibilidad y confianza entre los científicos, puede ser un avance importante para incrementar la competitividad de la investigación europea de calidad a nivel global, y para formar, retener y atraer a científicos altamente cualificados para los institutos de investigación, los hospitales y las empresas del entorno europeo.

A nivel español, la necesidad de incrementar los recursos y de reconfigurar un **sistema de gestión de la ciencia** más flexible, coordinado y eficiente es también evidente. Hace unos meses un grupo de científicos de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular propusimos un gran acuerdo institucional y social que permita plantear un escenario estable de inversiones a medio y largo plazo y el consenso de reformas que hagan posible un salto cualitativo de nuestra investigación en general, y de la biomédica en particular. En este caso, partimos de una buena red de hospitales públicos y de un número significativo de investigadores y de grupos de investigación de calidad contrastada. Sin embargo, existe una notable separación entre el sistema nacional de salud y las tareas de I+D en biomedicina y, en comparación con los países de nuestro entorno, España dispo-

ne de un menor número de investigadores, los grupos de investigación son en general de tamaño más reducido, la financiación media de los proyectos es de inferior cuantía, hay más dificultades en el acceso a plataformas tecnológicas y el apoyo de personal técnico, administrativo y de gestión es más escaso. En definitiva, aunque se haya avanzado en las últimas décadas, nuestro país debe (y puede, porque tiene el capital humano y las estructuras básicas necesarias) dar un **salto cualitativo** para poder contribuir activamente a obtener nuevos conocimientos en el área biomédica, y ser capaz de incorporar los que otros consigan a la práctica médica.

En mi opinión, este «salto adelante» requiere, además de un imprescindible incremento presupuestario sostenido en el tiempo, nuevos planteamientos en lo que se refiere a la coordinación de la política científica en biomedicina, la atracción de recursos privados, la creación y potenciación de centros de investigación y plataformas tecnológicas, la configuración de grupos de investigación consolidados y competitivos, la reforma de los currícula de licenciaturas relacionados con ciencias de la salud, la mejor definición de la carrera científica en biomedicina y una mayor implicación de la sociedad en el apoyo a la investigación biomédica.

De entre todos estos puntos que requieren reflexión, debate y consenso, quisiera destacar dos: el papel central que deberían desempeñar los Hospitales Universitarios como centros de investigación, y alcanzar la requerida masa crítica de investigadores. El Hospital Universitario reúne las características para convertirse en el centro nucleador de la investigación traslacional, como interfase que haga posible el acercamiento y las sinergias entre las actividades asistenciales, la investigación básica y la investigación clínica. Deben introducirse las reformas necesarias para que esta misión se facilite y potencie.

Por otra parte, es particularmente importante un marco claro y adecuado para la carrera investigadora en biomedicina, que atraiga y retenga a los médicos y científicos, y en especial a los jóvenes. Para ello, hay que ofrecer un horizonte de expectativas de futuro, que ofrezca unas condiciones de trabajo dignas y unas razonables oportunidades de promoción y estabilidad para los que acrediten una buena labor.

Estoy plenamente convencido de que la apuesta decidida por la investigación biomédica va a ser cada vez más importante para el progreso y la calidad de vida de los países. Los retos y los problemas planteados son complejos, pero pueden acometerse contando con la contribución y el compromiso responsable de todos los implicados.

En este proceso va a ser cada vez más importante contar con la complicidad y el apoyo de la sociedad. Una sociedad más y mejor informada de las cuestiones científicas, más consciente de las posibilidades y de los problemas de la ciencia (y también de las incertidumbres y de la complejidad que le son propias). Una sociedad que valore la actividad investigadora y demande más inversión y apoyo a sus políticos, y también una sociedad más protagonista, en la que las fundaciones privadas, las grandes empresas e instituciones financieras, las asociaciones y los ciudadanos contribuyan directamente, en la medida en que lo hacen en otros países, al fomento, respaldo y reconocimiento de la investigación biomédica.

Señoras y señores Académicos, queridos compañeros y amigos: Muchas gracias por esta distinción, que supone un gran estímulo para mí. Hay mucha tarea por delante. Abordémosla con el espíritu y el convencimiento esperanzado del verso del gran poeta catalán Miquel Martí i Pol en «L'ambit de tot els ambits»: «... *que tot està per fer i tot es possible*» (“*que todo está por hacer, y todo es posible*”).

Referencias

- Alon, U. (2003). Biological networks: the tinkerer as an engineer. *Science* **301**(5641): 1866-7.
- Aragay, A. M., A. Ruiz-Gomez, et al. (1998). G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2): mechanisms of regulation and physiological functions. *FEBS Lett* **430**(1-2): 37-40.
- Benovic, J. L., F. Mayor, Jr., et al. (1986). Light-dependent phosphorylation of rhodopsin by beta-adrenergic receptor kinase. *Nature* **321**(6073): 869-72.
- Benovic, J. L., F. Mayor, Jr., et al. (1987). Purification and characterization of the beta-adrenergic receptor kinase. *J Biol Chem* **262**(19): 9026-32.

- Bhalla, U. S. and R. Iyengar (1999). Emergent properties of networks of biological signaling pathways. *Science* **283**(5400): 381-7.
- Blume-Jensen, P. and T. Hunter (2001). Oncogenic kinase signalling. *Nature* **411**(6835): 355-65.
- Brady, A. E. and L. E. Limbird (2002). G protein-coupled receptor interacting proteins: emerging roles in localization and signal transduction. *Cell Signal* **14**(4): 297-309.
- Brivanlou, A. H. and J. E. Darnell, Jr. (2002). Signal transduction and the control of gene expression. *Science* **295**(5556): 813-8.
- Carman, C. V. and J. L. Benovic (1998). G-protein-coupled receptors: turn-ons and turn-offs. *Curr Opin Neurobiol* **8**(3): 335-44.
- Cho, M. C., A. Rapacciuolo, et al. (1999). Defective beta-adrenergic receptor signaling precedes the development of dilated cardiomyopathy in transgenic mice with caldesmon overexpression. *J Biol Chem* **274**(32): 22251-6.
- Choi, D. J., W. J. Koch, et al. (1997). Mechanism of beta-adrenergic receptor desensitization in cardiac hypertrophy is increased beta-adrenergic receptor kinase. *J Biol Chem* **272**(27): 17223-9.
- Cohen, P. (2002). The origins of protein phosphorylation. *Nat Cell Biol* **4**(5): E127-30.
- Downward, J. (2001). The ins and outs of signalling. *Nature* **411**(6839): 759-62.
- Eckhart, A. D., T. Ozaki, et al. (2002). Vascular-targeted overexpression of G protein-coupled receptor kinase-2 in transgenic mice attenuates beta-adrenergic receptor signaling and increases resting blood pressure. *Mol Pharmacol* **61**(4): 749-58.
- Elorza, A., S. Sarnago, et al. (2000). Agonist-dependent modulation of G protein-coupled receptor kinase 2 by mitogen-activated protein kinases. *Mol Pharmacol* **57**(4): 778-83.
- Endy, D. and R. Brent (2001). Modelling cellular behaviour. *Nature* **409**(6818): 391-5.
- Fong, A. M., R. T. Premont, et al. (2002). Defective lymphocyte chemotaxis in beta-arrestin2- and GRK6-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**(11): 7478-83.
- Garcia-Higuera, I. and F. Mayor, Jr. (1994). Rapid desensitization of neonatal rat liver beta-adrenergic receptors. A role for beta-adrenergic receptor kinase. *J Clin Invest* **93**(3): 937-43.

- Garcia-Higuera, I., P. Penela, et al. (1994). Association of the regulatory beta-adrenergic receptor kinase with rat liver microsomal membranes. *J Biol Chem* **269**(2): 1348-55.
- Gilman, A. G. (1994). G proteins and regulation of adenylyl cyclase. *Nobel Lecture*: 182-212.
- Goel, R., P. J. Phillips-Mason, et al. (2002). alpha-Thrombin induces rapid and sustained Akt phosphorylation by beta-arrestin1-dependent and -independent mechanisms, and only the sustained Akt phosphorylation is essential for G1 phase progression. *J Biol Chem* **277**(21): 18640-8.
- Guerrero, R. (2004). Lo que Darwin ignoraba. *La Vanguardia*: 22 de agosto de 2004.
- Harding, V. B., L. R. Jones, et al. (2001). Cardiac beta ARK1 inhibition prolongs survival and augments beta blocker therapy in a mouse model of severe heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**(10): 5809-14.
- Hunter, T. (2000). Signaling—2000 and beyond. *Cell* **100**(1): 113-27.
- Jacob, F. (1977). *La lógica de lo viviente. Una historia de la herencia*. Barcelona, Editorial Laia.
- Jordan, J. D., E. M. Landau, et al. (2000). Signaling networks: the origins of cellular multitasking. *Cell* **103**(2): 193-200.
- Koch, W. J., R. J. Lefkowitz, et al. (2000). Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. *Annu Rev Physiol* **62**: 237-60.
- Kohout, T. A. and R. J. Lefkowitz (2003). Regulation of G protein-coupled receptor kinases and arrestins during receptor desensitization. *Mol Pharmacol* **63**(1): 9-18.
- Lefkowitz, R. J. (2004). Historical review: a brief history and personal retrospective of seven-transmembrane receptors. *Trends Pharmacol Sci* **25**(8): 413-22.
- Lefkowitz, R. J. and E. J. Whalen (2004). beta-arrestins: traffic cops of cell signaling. *Curr Opin Cell Biol* **16**(2): 162-8.
- Lim, W. A. (2002). The modular logic of signaling proteins: building allosteric switches from simple binding domains. *Curr Opin Struct Biol* **12**(1): 61-8.
- Lombardi, M. S., A. Kavelaars, et al. (2002). Role and modulation of G protein-coupled receptor signaling in inflammatory processes. *Crit Rev Immunol* **22**(2): 141-63.

- Lombardi, M. S., A. Kavelaars, et al. (2002). Oxidative stress decreases G protein-coupled receptor kinase 2 in lymphocytes via a calpain-dependent mechanism. *Mol Pharmacol* **62**(2): 379-88.
- Mialet Perez, J., D. A. Rathz, et al. (2003). Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med* **9**(10): 1300-5.
- Molkentin, J. D. and I. G. Dorn, 2nd (2001). Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol* **63**: 391-426.
- Murga, C., A. Ruiz-Gomez, et al. (1996). High affinity binding of beta-adrenergic receptor kinase to microsomal membranes. Modulation of the activity of bound kinase by heterotrimeric G protein activation. *J Biol Chem* **271**(2): 985-94.
- Pawson, T. (1995). Protein modules and signalling networks. *Nature* **373**(6515): 573-80.
- Pawson, T., G. D. Gish, et al. (2001). SH2 domains, interaction modules and cellular wiring. *Trends Cell Biol* **11**(12): 504-11.
- Pawson, T. and P. Nash (2003). Assembly of cell regulatory systems through protein interaction domains. *Science* **300**(5618): 445-52.
- Penela, P., M. Alvarez-Dolado, et al. (2000). Expression patterns of the regulatory proteins G protein-coupled receptor kinase 2 and beta-arrestin 1 during rat postnatal brain development: effect of hypothyroidism. *Eur J Biochem* **267**(14): 4390-6.
- Penela, P., M. Barradas, et al. (2001). Effect of hypothyroidism on G protein-coupled receptor kinase 2 expression levels in rat liver, lung, and heart. *Endocrinology* **142**(3): 987-91.
- Penela, P., A. Elorza, et al. (2001). Beta-arrestin- and c-Src-dependent degradation of G-protein-coupled receptor kinase 2. *Embo J* **20**(18): 5129-38.
- Penela, P., C. Ribas, et al. (2003). Mechanisms of regulation of the expression and function of G protein-coupled receptor kinases. *Cell Signal* **15**(11): 973-81.
- Penela, P., A. Ruiz-Gomez, et al. (1998). Degradation of the G protein-coupled receptor kinase 2 by the proteasome pathway. *J Biol Chem* **273**(52): 35238-44.
- Penn, R. B., A. N. Pronin, et al. (2000). Regulation of G protein-coupled receptor kinases. *Trends Cardiovasc Med* **10**(2): 81-9.

- Pierce, K. L., R. T. Premont, et al. (2002). Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* **3**(9): 639-50.
- Pitcher, J. A., N. J. Freedman, et al. (1998). G protein-coupled receptor kinases. *Annu Rev Biochem* **67**: 653-92.
- Raman, M. and M. H. Cobb (2003). MAP kinase modules: many roads home. *Curr Biol* **13**(22): R886-8.
- Ramón y Cajal, S. (1956). *Los tónicos de la voluntad*. Madrid, Espasa-Calpe.
- Ramos-Ruiz, R., P. Penela, et al. (2000). Analysis of the human G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) gene promoter: regulation by signal transduction systems in aortic smooth muscle cells. *Circulation* **101**(17): 2083-9.
- Rockman, H. A., K. R. Chien, et al. (1998). Expression of a beta-adrenergic receptor kinase 1 inhibitor prevents the development of myocardial failure in gene-targeted mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**(12): 7000-5.
- Rodbell, M. (1994). Signal transduction: evolution of an idea. *Nobel Lecture*: 220-237.
- Ruiz-Gomez, A., J. Humrich, et al. (2000). Phosphorylation of phosphocoupling protein and phosphocoupling-like protein by G protein-coupled receptor kinase 2. *J Biol Chem* **275**(38): 29724-30.
- Ruiz-Gomez, A. and F. Mayor, Jr. (1997). Beta-adrenergic receptor kinase (GRK2) colocalizes with beta-adrenergic receptors during agonist-induced receptor internalization. *J Biol Chem* **272**(15): 9601-4.
- Sarnago, S., A. Elorza, et al. (1999). Agonist-dependent phosphorylation of the G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) by Src tyrosine kinase. *J Biol Chem* **274**(48): 34411-6.
- Schillace, R. V. and J. D. Scott (1999). Organization of kinases, phosphatases, and receptor signaling complexes. *J Clin Invest* **103**(6): 761-5.
- Sefton, M., M. J. Blanco, et al. (2000). Expression of the G protein-coupled receptor kinase 2 during early mouse embryogenesis. *Mech Dev* **98**(1-2): 127-31.
- Shenoy, S. K., P. H. McDonald, et al. (2001). Regulation of receptor fate by ubiquitination of activated beta 2-adrenergic receptor and beta-arrestin. *Science* **294**(5545): 1307-13.

- Sorkin, A. and M. Von Zastrow (2002). Signal transduction and endocytosis: close encounters of many kinds. *Nat Rev Mol Cell Biol* **3**(8): 600-14.
- Spiegel, A. (2003). Cell signaling. beta-arrestin—not just for G protein-coupled receptors. *Science* **301**(5638): 1338-9.
- Sun, Y., Z. Cheng, et al. (2002). Beta-arrestin2 is critically involved in CXCR4-mediated chemotaxis, and this is mediated by its enhancement of p38 MAPK activation. *J Biol Chem* **277**(51): 49212-9.
- Ungerer, M., M. Bohm, et al. (1993). Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation* **87**(2): 454-63.
- Ungerer, M., K. Kessebohm, et al. (1996). Activation of beta-adrenergic receptor kinase during myocardial ischemia. *Circ Res* **79**(3): 455-60.
- Ungerer, M., G. Parruti, et al. (1994). Expression of beta-arrestins and beta-adrenergic receptor kinases in the failing human heart. *Circ Res* **74**(2): 206-13.
- Wang, P., H. Gao, et al. (2003). Beta-arrestin 2 functions as a G-protein-coupled receptor-activated regulator of oncoprotein Mdm2. *J Biol Chem* **278**(8): 6363-70.
- Weng, G., U. S. Bhalla, et al. (1999). Complexity in biological signaling systems. *Science* **284**(5411): 92-6.
- Wigler, M. and B. Mishra (2002). Genetics. Wild by nature. *Science* **296**(5572): 1407-8.
- Yaffe, M. B. (2002). Phosphotyrosine-binding domains in signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* **3**(3): 177-86.

**CONTESTACIÓN
DE LA
DOCTORA DOÑA MARÍA CASCALES ANGOSTO**

Señor Presidente de la Real Academia de Doctores
Señor Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia
Señoras y Señores Académicos
Señoras y Señores:

Entre las comisiones recibidas, pocas tan satisfactorias para mí como ésta que me han encomendado nuestro Presidente y la Junta de Gobierno, de adelantarme en nombre de la Real Academia de Doctores para acoger con la primera bienvenida al Doctor Don **Federico Mayor Menéndez**, en este momento solemne de su Ingreso en nuestra Real Academia. Pocos encargos podrían serme más gratos, ya que quien hoy nos llega es, por un lado, un amigo, y por otro, un hombre extraordinario que va a poner al servicio de esta prestigiosa Corporación, su juventud, su vitalidad, su iniciativa y su talento. Este acto protocolario va unido al hecho de poner de manifiesto ante ustedes la categoría intelectual y los méritos profesionales del Doctor Mayor Menéndez, que le hacen acreedor a acceder al rango de Académico de Número.

Comentario a su trayectoria profesional

A pesar de mi amistad con el beneficiario, a la que antes he aludido, no quiero, en este momento, apartarme de la objetividad necesaria para proclamar los hechos más destacados que singularizan la trayectoria vital de Federico Mayor Menéndez, para que los que me escuchan puedan juzgar la exactitud de mis afirmaciones.

El profesor Mayor, nace y vive en Madrid, estudia bachillerato en el Colegio de los Hermanos Maristas de Granada, con ma-

trícula de Honor en todos los cursos. Su vocación futura se deberá a la influencia familiar. Su padre Federico Mayor Zaragoza y su madre María de los Ángeles Menéndez Avello, saben inculcar en su hijo la curiosidad y afición por las ciencias de la vida.

Cursa la Licenciatura en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Madrid, en la que obtiene Premio Extraordinario y el Doctorado en Bioquímica en la misma Universidad, también con Premio Extraordinario.

Con una beca postdoctoral Fulbright, que simultanea con el nombramiento de Research Associate, permanece durante más de un año en el Medical Center de la Duke University en Carolina del Norte (Estados Unidos), donde trabaja con el Doctor Lefkowitz. A su vuelta a España gana por oposición una plaza de Profesor Titular en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid y a partir de aquí crea su grupo y es nombrado Jefe de línea de investigación del Centro de Biología Molecular.

En 1992 es nombrado Director del Instituto de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid, y desde 1998 hasta 2002 accede a la Dirección del Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa», centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y de la Universidad Autónoma de Madrid.

En la actualidad es Catedrático de la Universidad Autónoma de Madrid, cargo que ejerce desde 1998. Es Miembro del Consejo Asesor del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y Miembro del Consejo Científico y Tecnológico de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología.

Las actividades profesionales del Doctor Mayor Menéndez han estado desde el momento mismo en el que terminó su licenciatura, vinculadas a la Investigación Científica a tiempo compartido con la enseñanza universitaria.

En su trayectoria profesional universitaria ha pasado por todas las escalas: Becario, Profesor Titular y Catedrático. Su carrera docente ha estado dedicada a la Bioquímica y Biología Molecular. La Universidad Autónoma de Madrid ha sido testi-

go de sus actividades, inquietudes y saber hacer. En diversas ocasiones ha ocupado la presidencia en organizaciones nacionales e internacionales relacionadas con la Bioquímica.

Es mucho lo que la sociedad exige al Profesor Universitario: enseñanza al más alto nivel, lo que supone estar siempre en la vanguardia del conocimiento; dedicación a la investigación científica, lo que supone crear un grupo de trabajo, conseguir proyectos en las diversas convocatorias con una línea de investigación definida y novedosa y publicar en revistas internacionales de alto impacto; y por último, participar en la gestión de la Universidad y establecer relaciones internacionales.

A pesar de su juventud, todas estas exigencias las ha realizado el Doctor Mayor Menéndez con la máxima productividad y éxito. Ha dirigido quince Tesis Doctorales, es autor de numerosas publicaciones en revistas nacionales y extranjeras del máximo prestigio, y el número de conferencias y seminarios impartidos supera la cincuentena. También ha dirigido programas de investigación, a nivel nacional e internacional. Pertenece a prestigiosas sociedades tales como la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, Biochemical Society, etc.

Comentario a sus investigaciones y al discurso

Es obvio que la investigación científica ha sido un reto para el hombre a lo largo de los siglos. Este reto, intentando profundizar en los misterios de la vida, sólo ha podido vencerse con un gran esfuerzo cooperativo de toda la humanidad. Las innovaciones tecnológicas han impulsado al reconocimiento de múltiples aspectos de la dimensión de la vida, especialmente aquellos relacionados con el desarrollo, el envejecimiento y la enfermedad.

La bioquímica y la biología molecular coordinan e integran muchas y muy diversas áreas de la actividad celular. Los conocimientos sobre la señalización celular han avanzado muy notablemente en los últimos veinte años, y este tema sigue siendo uno de los más activos de investigación en la actualidad. Estas ideas expuestas por el recipiendario en el discurso que acabamos de escuchar, ofrecen un inmenso campo a la ciencia y en consecuencia a nuestra comunidad doctoral.

La célula viva se encuentra en continuo intercambio con el medio que la rodea mediante mecanismos de transducción de señales al medio intracelular. En esta transducción participan mensajeros físicos y químicos de diversa naturaleza, primeros y segundos mensajeros, además de vías diferentes que, actuando en cascada, interpretan las señales hasta conseguir generar una respuesta. Estas cadenas de información alcanzan el núcleo y afectan la transcripción de determinados genes.

La *transmisión de señales* implica, por tanto, un conjunto de eventos que pueden resumirse en: recepción de señales en receptores de la superficie celular; generación y transmisión de las señales y ejecución mediante la modificación de la actividad de genes.

El Doctor Mayor Menéndez ha presentado en su discurso un resumen de las principales características de los sistemas de señalización celular, desde la interfase mensajero/receptor, a las estrategias de interruptores y complejos moleculares que permiten diseminar un mensaje en el interior de las células, alterando su funcionamiento de forma transitoria, controlada y reversible. Su presentación ha recordado la aportaciones de muchos científicos brillantes que han impulsado extraordinariamente este campo de investigación en las últimas décadas.

Estos nuevos avances han permitido también conocer mejor la etiopatogénesis de diversas enfermedades y diseñar fármacos que contribuyan a paliarlas o curarlas. En ese contexto, el Doctor Mayor Menéndez nos ha ofrecido su visión de los retos futuros que la investigación tiene planteados en este campo, de las responsabilidades de la comunidad científica y de la importancia del apoyo de la sociedad y de los poderes públicos a la investigación biomédica.

El grupo de investigación del Doctor Federico Mayor Menéndez ha contribuido en los últimos años a un mejor conocimiento de la señalización, regulación y funciones fisiológicas de los receptores acoplados a proteínas G, mediante sus estudios sobre las quinasas de estos receptores (GRK) y las proteínas moduladoras denominadas arrestinas. Como él ha recordado, estas proteínas desempeñan diversos papeles muy importantes en la desensibilización de estos receptores y en la iniciación de nuevas vías de señalización, como la modulación de cascadas de quinasas mitogénicas.

El Doctor Mayor Menéndez participó durante su estancia postdoctoral, en el laboratorio del Doctor Lefkowitz en Estados Unidos, en la identificación y purificación inicial del primer miembro de la familia de quinasas de receptores acoplados a proteínas G, antes aludida, así como en el diseño del ensayo de fosforilación de la rodopsina, como método de cuantificar la actividad de estas quinasas, siendo co-autor de un artículo en *Nature* y de cuatro publicaciones en *The Journal of Biological Chemistry*.

De regreso a España, las contribuciones más relevantes del grupo de Federico Mayor Menéndez, han sido la identificación de nuevas vías de regulación de la señalización, a través de receptores acoplados a proteínas G, mediante el descubrimiento de nuevos mecanismos de modulación de la funcionalidad, transcripción, localización y degradación proteolítica de la quinasa GRK2. Estos estudios pueden contribuir a explicar las alteraciones de esta quinasa en situaciones patológicas, tales como el fallo cardiaco congestivo, la hipertrofia cardiaca, el hipotiroidismo o la artritis reumatoide. Su grupo ha participado en los últimos años en proyectos europeos, liderando un proyecto BIOMED2 (1998-2001) sobre el tema «GRKs and arrestins in cardiovascular function and disease» y participa en la red de excelencia de la Unión Europea denominada MAIN (Migration and Inflammation), aprobada para el periodo 2004-2008.

Su laboratorio continúa en la actualidad centrado en comprender mejor estos mecanismos moleculares y ha sido pionero en el estudio de las alteraciones de estas quinasas en el periodo perinatal y en hipotiroidismo y ha estudiado en detalle la regulación de la actividad transcripcional del promotor del gen de la quinasa GRK2 humano, en células del sistema cardiovascular y del sistema inmune, y la regulación de tales quinasas por su fosforilación por otras quinasas y por su degradación metabólica por la ruta del proteosoma. El conocimiento de estos mecanismos ha de permitir comprender mejor de qué manera las alteraciones de estas quinasas se encuentran implicadas en patologías cardiovasculares e inflamatorias.

Su laboratorio ha contribuido también a demostrar la intervención de estas quinasas en la modulación de receptores de quimioquinas, atribuyéndoles un importante papel en procesos inflamatorios y de migración celular. La repercusión fisiológica

de estas investigaciones en esta importante familia de proteínas reguladoras está reconocida por la comunidad científica, ya que estos resultados han sido publicados en revistas de tanto prestigio e impacto, como EMBO Journal, Proceedings of the National Academy of Sciences de Estados Unidos, Journal of Biological Chemistry, Circulation, Molecular Pharmacology o Journal of Clinical Investigation, entre otros, y ha sido invitado a escribir varias revisiones sobre su tema de investigación en revistas internacionales.

Hasta aquí, he expuesto ante ustedes la faceta profesional del Doctor Mayor Menéndez, y a pesar de lo breve y resumido de esta exposición, creo que ha quedado clara la profunda dedicación a la ciencia y a la investigación de nuestro Nuevo Académico. Paso a mostrarles algunos aspectos de su personalidad.

El Doctor Mayor Menéndez es al sentir de todos un hombre enormemente autodisciplinado, exigente consigo mismo y con los demás. Se atreve a cosas que parecen imposibles logrando resultados insospechados. En él, el juicio equilibrado y el trabajo eficaz van unidos a grandes dosis de resolución y perseverancia. Es imaginativo, perfeccionista e inquieto y posee un extraordinario poder de observación. Posee generosidad innata, espíritu de participación y capacidad de entrega a los demás. Es un hecho indiscutible que el éxito en la vida se fragua poco a poco lo que indica que el azar solo favorece a quienes se mantienen fieles a sus compromisos e ideas.

Altruista, atractivo y extraordinariamente correcto en su trato. Intenta hacer bien las cosas y no preocuparse de más. Le enseñaron a resolver problemas y él lo hace, además, con elegancia aportando a veces una sutil ironía.

Muy apegado a la vida familiar a la que dedica todo el tiempo que le dejan sus ocupaciones, es sensible y afectuoso. Casado con Cristina Sanabria Brassart tiene dos hijos, Irene y Federico, con los que comparte su afición por viajar, hacer deporte (es un razonable jugador de tenis), la lectura y la música.

En estos momentos no puedo evitar expresar ante ustedes mis sentimientos de afecto hacia los padres de nuestro recipiendario. Federico Mayor Zaragoza, con quien yo tengo una deuda de gratitud por haberme iniciado, hace ya muchos años,

en los caminos de la ciencia, del que no necesito decir que es uno de los españoles de más prestigio de nuestros tiempos y con cuya amistad me honro de manera muy especial, y nuestra querida y entrañable Cheles, espléndida mujer, extraordinaria por su inteligencia, por su carácter y por su generosidad. A los dos debe nuestro recipiendario las cualidades humanas de optimismo, bondad y saber hacer. Sus hermanos Cheles y Pablo, junto con su mujer y sus hijos forman hoy el todo de su mundo afectivo familiar.

Señor Presidente, Doctoras y Doctores Académicos, señoras y señores,

Con estas palabras de presentación protocolaria he pretendido mostrarles al Doctor Federico Mayor Menéndez, como profesor universitario, como científico, y como ser humano. El sabe que este acto de ingreso en esta Academia confirma su capacidad y su deseo de colaboración.

Los miembros todos de nuestra Academia se alegran ante la incorporación en su seno de una persona que cuenta con una juventud plena de cualidades y méritos. La satisfacción que nuestro recipiendario pueda sentir en estos momentos por el galardón de ser Académico de Número en la Sección de Ciencias con la medalla 45, es paralelo al que sentimos todos los que le recibimos.

Querido Doctor Mayor Menéndez, con la esperanza de que este acto sea el principio de importantes y fructíferas colaboraciones, en nombre de todos los académicos de esta REAL ACADEMIA de DOCTORES a quienes ahora represento, y en el mío propio, me es muy grato darle la bienvenida, expresarle mis profundos sentimientos de admiración y afecto, y felicitarle por su trayectoria científica, profesional. Su ingreso representa una exigencia nueva porque adquiere desde hoy un compromiso formal con nuestra Real Corporación. Deseo de todo corazón que su permanencia entre nosotros sea fecunda y dichosa, tanto para su satisfacción personal, como para el avance del conocimiento científico y cultural y el prestigio de nuestra Academia. He dicho.

