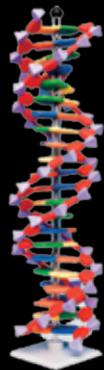


# La esfingosina 1-fosfato y su receptor S1P<sub>1</sub>: reguladores de la respuesta inmune



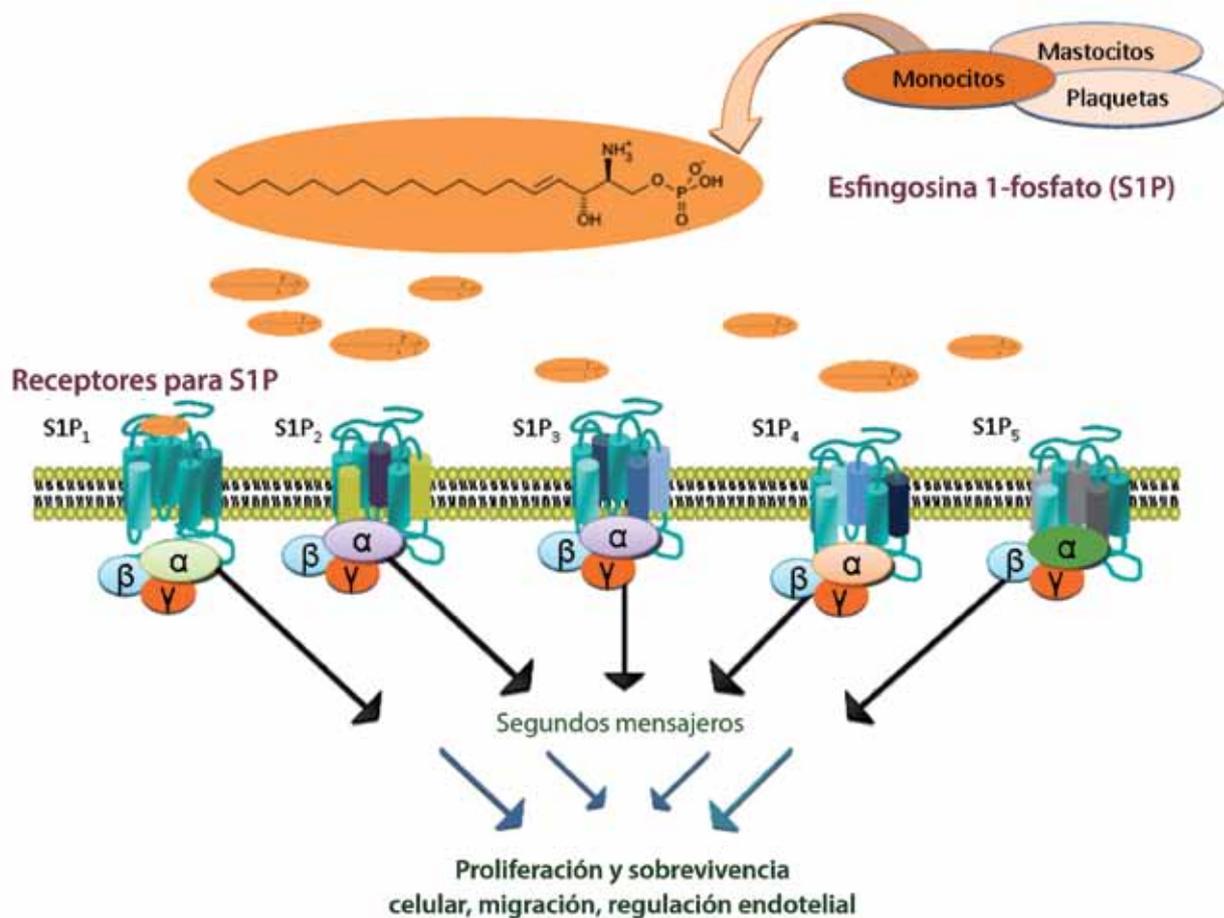
Silvana Bazúa-Valenti<sup>a</sup> y J. Adolfo García-Sáinz<sup>a</sup>

Las hormonas, neurotransmisores y los mensajeros de acción principalmente local (autacoides) ejercen sus acciones a través de la unión a estructuras llamadas receptores, que se encargan de disparar las acciones celulares y sistémicas que producen. Los avances en bioquímica y biología molecular han permitido demostrar que dichos receptores son proteínas y que, por lo tanto, están codificadas en nuestro ADN. Hoy sabemos que estos receptores se pueden agrupar de acuerdo a su estructura y función en diversas familias: a) intranucleares, que son factores transcripcionales regulados por su asociación con las hormonas, b) los receptores canal, que son canales iónicos modulados por hormonas y neurotransmisores, c) los receptores con actividad enzimática o que se asocian a enzimas itinerantes en el citoplasma de las células y d) los receptores acoplados a proteínas G, o de 7 dominios o zonas transmembranales. Los receptores a los que nos referimos en este despacho pertenecen a este último grupo (**figura 1**).

Descifrar el genoma humano ha permitido, entre muchas otras cosas útiles, conocer el número aproximado de receptores que tenemos, clasificarlos y analizarlos en su estructura y función; es decir, mejorar nuestro conocimiento de cada familia y tipo de receptor. Así, el número de genes que codifican para receptores de siete dominios transmembranales se estima en un poco más de 850; de ellos, la inmensa mayoría (aproximadamente 750) pertenecen a la familia de la Rodopsina y el resto a las otras familias (Adhesión, Glutamato, Frizzle y Secretina)<sup>1</sup>. Se estima que estos receptores representan entre el 1 y el 5% de los genes presentes en los genomas conocidos (desde los de hongos y plantas, hasta el humano). También se ha calculado que, en el caso de los humanos, son el blanco de un porcentaje muy alto (30-50%) de fármacos que se usan en la actualidad<sup>1</sup>.

Dentro de la familia de la rodopsina encontramos a ésta proteína (que es el receptor para la luz), a los diversos receptores para la adrenalina, dopamina, histamina, serotonina, opiáceos, prostaglandinas y muchas otras hormonas y neurotransmisores, muy conocidos. Pero también encontramos los receptores de mensajeros o mediadores menos conocidos, como la esfingosina 1-fosfato, al que nos

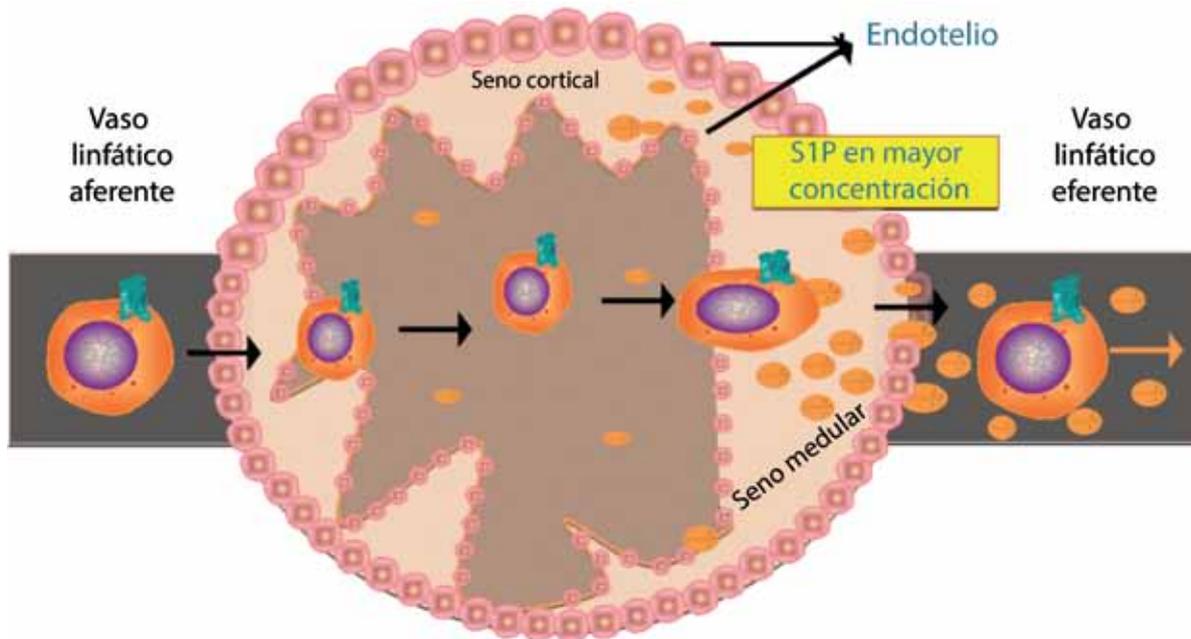
<sup>a</sup>Instituto de Fisiología Celular. UNAM. México, DF.  
<http://www.ifc.unam.mx/researchers/garcia-sainz/es>  
Correo electrónico: [agarcia@ifc.unam.mx](mailto:agarcia@ifc.unam.mx)



**Figura 1.** Esfingosina 1-fosfato y sus receptores. En la parte superior se presenta la estructura química de la esfingosina 1-fosfato. En la parte inferior se ilustran los 5 tipos de receptores para este esfingolípido bioactivo, las proteínas G y sus efectos.

referiremos un poco más adelante. Es importante señalar que se han identificado proteínas con características estructurales de receptores, y que por lo tanto se les ha clasificado como tales. Entre estos están los denominados “receptores huérfanos”, llamados así porque aún se desconocen sus acciones y activadores naturales. Estos receptores huérfanos son una “mina de oro” por su aporte potencial al conocimiento de las funciones del organismo y su utilidad en el tratamiento de enfermedades, por lo que diversos grupos de académicos e investigadores de la industria farmacéutica, los estudian con gran interés<sup>1</sup>. Por otro lado, ya se ha logrado la cristalización y determinación de la estructura de algunos receptores de la familia de los que tienen 7 dominios transmembranales, incluyendo al de la esfingosina 1-fosfato, S1P<sub>1</sub><sup>2</sup>.

La esfingosina 1-fosfato (**figura 1**) es un intermediario en el metabolismo de los esfingolípidos y su participación en las membranas biológicas se conoce desde hace muchos años. Ahora se sabe que también participa como mensajero en forma endócrina (comunicación general o sistémica en el organismo o por hormonas), paracrina (comunicación entre células cercanas de diferente estirpe o por factores locales) y autocrina (comunicación entre células cercanas de la misma estirpe, incluyendo a la secretora), regulando una gran cantidad de funciones de suma importancia, como la proliferación, la diferenciación y la migración, entre muchas otras<sup>3</sup>. La esfingosina 1-fosfato es secretada por plaquetas activadas, mastocitos y otros tipos de células, por lo que se encuentra en altas concentraciones en la sangre y en menores concentraciones



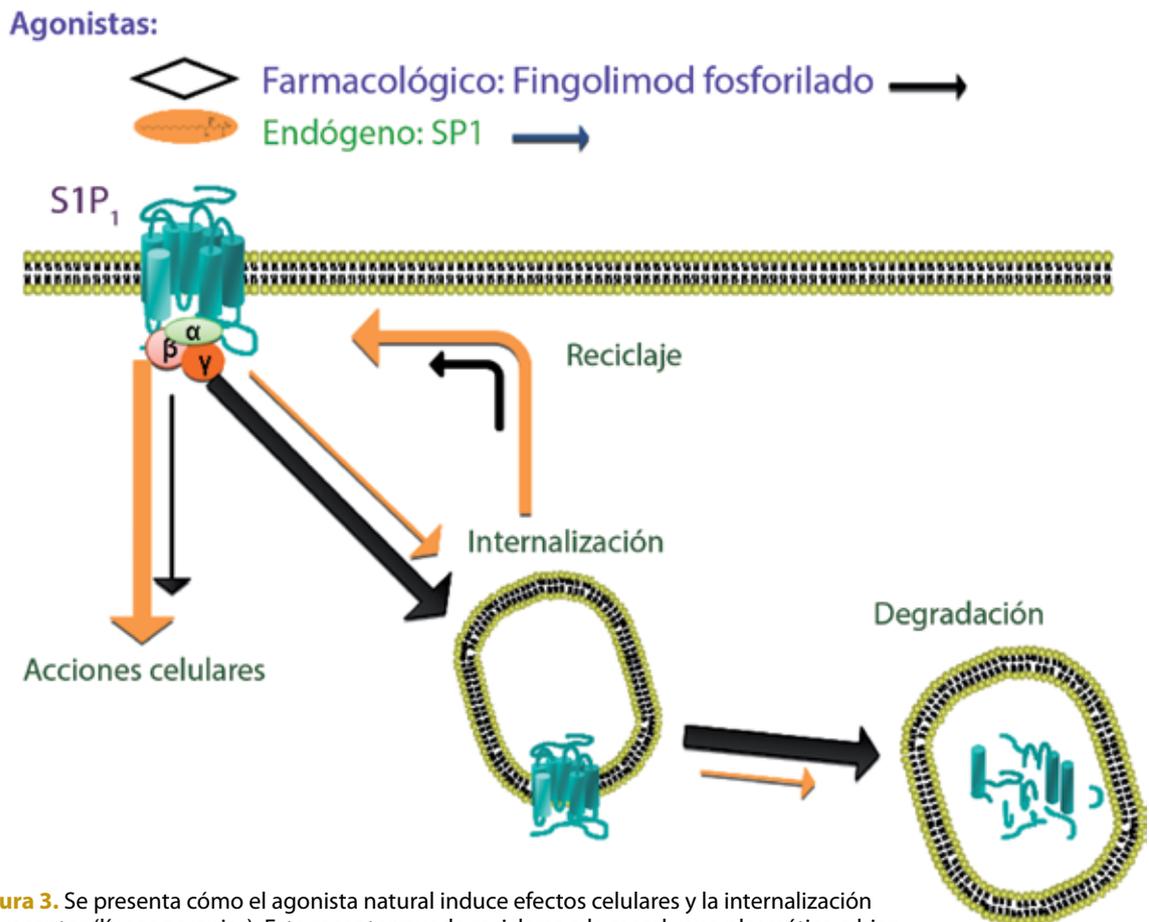
**Figura 2.** Se ilustra un ganglio linfático cubierto por células endoteliales y rodeado de linfa. En puntos naranjas se representa a la esfingosina 1-fosfato y la diferencia de concentración que existe. Se presenta también como los linfocitos responden al lípido atravesando la capa endotelial y pasando a la linfa.

en el espacio intersticial. Funciona como agonista de una familia de receptores acoplados a proteínas G, los cuales desencadenan efectos intracelulares a través de la generación de segundos mensajeros y la activación de enzimas y otras proteínas efectoras. Hasta hoy se han descrito 5 receptores:  $S1P_1$ ,  $S1P_2$ ,  $S1P_3$ ,  $S1P_4$  y  $S1P_5$ . Entre ellos hay una similitud de aproximadamente el 50% y sabemos que se expresan de manera diferencial en los distintos tejidos. Por otro lado, la interacción de estos receptores a varios tipos de proteínas G también depende del tejido, lo que hace que la señalización intracelular sea altamente especializada y, tal vez, única para cada receptor.

Un aspecto particularmente interesante de la esfingosina 1-fosfato es su papel en la inmunidad, pues sus receptores están presentes en diversas células del sistema inmunológico y regulan sus funciones<sup>4</sup>. Por ejemplo, una función muy importante y de descubrimiento relativamente reciente es la participación del esfingolípido y su receptor  $S1P_1$  en el egreso de los linfocitos de los ganglios linfáticos<sup>4</sup> (**figura 2**). Cuando los linfocitos están en ganglios linfáticos, y no se presenta ningún antígeno como señal de activación, la expresión del receptor  $S1P_1$

en la membrana plasmática es alta permitiendo que los linfocitos respondan migrando al gradiente de esfingosina 1-fosfato que existe en su entorno. Dicho gradiente se encuentra entre el líquido intersticial de la corteza, médula y centros germinales del ganglio donde la esfingosina 1-fosfato se encuentra en bajas concentraciones, y los senos cortical y medular que tiene altas concentraciones. Por allí pasa la linfa para salir por los vasos eferentes. Entonces, podríamos decir que los linfocitos son atraídos por el esfingolípido, al cual “sienten” a través de sus receptores  $S1P_1$ , migran a la linfa y de allí pasan a la circulación general (**figura 2**). Es decir, el tráfico de los linfocitos de los ganglios a la circulación es regulado por la concentración relativa de este esfingolípido y la presencia del receptor  $S1P_1$  en estas células; dicho tráfico es fundamental para mantener el nivel de linfocitos circulantes y por ende en la respuesta inmunológica del organismo.

Ahora bien, la activación de diversos receptores por la unión a sus agonistas conduce, además de las acciones celulares, a la internalización de los receptores; algunos de estos receptores se reciclan a la membrana plasmática y otros se degradan (**figura 3**). Existen agonistas sintéticos que favorecen



**Figura 3.** Se presenta cómo el agonista natural induce efectos celulares y la internalización del receptor (líneas naranjas). Este receptor puede reciclarse a la membrana plasmática o bien degradarse. El Fingolimod es fosforilado convirtiéndose en un agonista sesgado que conduce al receptor principalmente a degradarse (líneas negras).

acciones particulares de los receptores al inducir un cambio conformacional tal que favorece un camino o acción particular sobre otros. Es decir, ahora sabemos que no todos los agonistas son iguales pues en contraste con los agonistas naturales, pueden activar total o parcialmente una o más vías, produciendo preferentemente algunos efectos. Por ejemplo, pueden tener una acción leve sobre la producción de segundos mensajeros o llevar a los receptores a degradación rápida en alta proporción. Se les ha dado el nombre de “agonistas sesgados” pues, como se indica, presentan un sesgo o preferencia en su acción, y representan una entidad conceptual nueva en la farmacología actual.

Estos conceptos básicos tienen muchas implicaciones relevantes en la práctica clínica. En el caso

que nos ocupa la industria farmacéutica ha desarrollado compuestos que funcionan como agonistas activando al receptor S1P<sub>1</sub> de los linfocitos y otras células, pero rápidamente lo internalizan y lo degradan. El resultado a nivel sistémico es que los linfocitos tienen menos receptores S1P<sub>1</sub> y después de su activación ya no responden correctamente al gradiente de esfingosina 1-fosfato, quedándose atrapados en el ganglio linfático. Esto desencadena una disminución en la cuenta linfocitaria hemática (linfopenia) y disminuye la respuesta inmunológica; es decir, éste tipo de compuestos funcionan en cierta medida como inmunomoduladores negativos (inmunosupresores) por lo que se están probando en modelos experimentales de rechazo y de enfermedades autoinmunes. De hecho, uno de ellos, el Fingo-

limod (FTY720) ya se está utilizando en humanos para el tratamiento de casos específicos de esclerosis múltiple, aparentemente con éxito<sup>5</sup>. Hay que mencionar que el fingolimod es un agente que es fosforilado por la esfingosina cinasa II (FTY720-P), convirtiéndolo así en un análogo de la esfingosina 1-fosfato, que en los linfocitos activa a los receptores S1P<sub>1</sub> induciendo su internalización y degradación casi inmediata (**figura 3**). La consecuencia es una disminución en el ataque autoinmune al sistema nervioso central. Es importante señalar que el compuesto también actúa sobre receptores de células gliales (astrocitos y microglia) lo que disminuye la desmielinización e incrementa la remielinización del sistema nervioso<sup>6,7</sup>, contribuyendo así a la acción terapéutica. No obstante lo anterior, es fundamental que el médico esté atento a la evolución del tratamiento pues, no hay medicamentos sin acciones indeseables y, en este caso, se pueden abatir las defensas del organismo más allá de lo deseable, entre otros problemas y efectos secundarios.

Es notable cómo los avances en las ciencias básicas repercuten sobre la práctica clínica y que lo hacen, día a día, con mayor velocidad. Para el médico mantenerse actualizado en aspectos básicos y clínicos representa un gran reto pero es fundamental para proporcionar al paciente atención de alta cali-

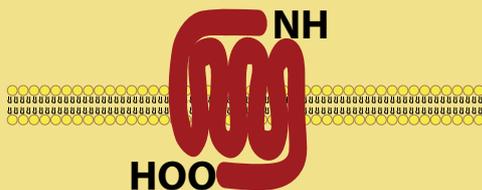
dad técnica y científica. Además debe conservar la orientación humanista, propia de la buena práctica médica. No hay duda de que sabemos más cada día y que... ¡aún es tanto lo que ignoramos! ●

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fredriksson R y Schiöth HB. The Repertoire of G-Protein-Coupled Receptors in Fully Sequenced Genomes. *Mol Pharmacol.* 2005;67:1414-25.
2. Hanson MA, Roth CB, Jo E, Griffith MT, Scott FL, Reinhardt G, et al. Crystal Structure of a Lipid G Protein-Coupled Receptor. *Science* 2012;335:851-5.
3. Alvarez SE, Milstein S y Spiegel S. Autocrine and paracrine roles of sphingosine-1-phosphate. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:300-7.
4. Rivera J, Proia RL y Olivera A. The alliance of sphingosine-1-phosphate and its receptors in immunity. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:753-763.
5. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:883-97.
6. Jackson SJ, Giovannoni G y Baker D. Fingolimod modulates microglial activation to augment markers of remyelination. *J Neuroinflammation.* 2011;8:76.
7. Choi JW, Gardell SE, Herr DR, Rivera R, Lee CW, Noguchi K et al. FTY720 (fingolimod) efficacy in an animal model of multiple sclerosis requires astrocyte sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1P1) modulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:751-6.

## Glosario

**Dominios o zonas transmembranales.** Los receptores con 7 dominios o zonas transmembranales, están formados por una cadena de aminoácidos cuyo extremo aminoterminal se encuentra en el exterior celular y atraviesan la membrana plasmática en 7 ocasiones, quedando el otro extremo, el carboxilo terminal, en el interior celular, como se muestra abajo.



**Familias.** Estos receptores se han subdividido por su estructura en 5 familias; sus nombres corresponden a un receptor representativo (o prototípico) o bien a su función (ver la referencia [1]):

1. **Rodopsina.** El receptor para la luz, presente en conos y bastones de la retina
2. **Adhesión.** Los receptores de esta subfamilia participan en la asociación física de unas células con otras y con la matriz extracelular.
3. **Glutamato.** El receptor para este aminoácido neurotransmisor es el prototipo.
4. **Frizzle (rizo en inglés).** Es el receptor para el factor de crecimiento llamado Wnt, que es muy importante en la proliferación de los epitelios.
5. **Secretina.** El receptor para esta hormona local es el prototipo.