

El Premio Nobel de Química que debió ser de Medicina

Conocí a mi buen amigo el Dr. Eduardo Carrillo cuando ingresamos a la residencia de Medicina Interna en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, en marzo de 1985. Originario de Tampico, estudió Medicina en Guadalajara y llegó al Instituto con una cantidad increíble de conocimientos en la materia, con particular extensión en Inmunología. Realizó un año de residencia rotatoria de posgrado (que había en aquel entonces) en donde se enteró de la existencia del Instituto y decidió acudir para hacer una solicitud de ingreso. Le dijeron: “Sólo tenemos trece plazas para Medicina Interna.” A lo que contestó: “Yo sólo necesito una.”

En mi caso, oriundo del Distrito Federal (chilango), recién terminaba la licenciatura en la Facultad de Medicina de la UNAM, en un grupo muy competitivo de amigos (Leticia Quintanilla, Dan Schuller, Guillermo Domínguez, Rubén Niesvisky, Jorge Oseguera y yo) que pagó con creces, porque fuimos todos aceptados en el Instituto para ocupar una de las doce plazas de Medicina Interna que nos dejó vacantes Lalo.

Nunca rotamos juntos en ningún sector ni en Urgencias, pero a los pocos meses de iniciada la

residencia, Lalo y yo nos identificamos porque descubrimos que teníamos una pasión en común: entender la medicina hasta el límite que nos impone la frontera del conocimiento. Nos percatamos de esto al darnos cuenta en forma independiente de que cuando no encontrábamos en la biblioteca del Instituto el último número de las revistas *Nature*, *Science*, *Cell* o el *Proceedings of the National Academy of Science (PNAS)*, con frecuencia era porque las tenía el otro. De hecho, para el segundo año de la residencia, la chica que atendía la biblioteca con frecuencia al verme entrar me decía: “Ya le ganó el *Nature* el Doctor Carrillo”. Cuando veíamos un artículo interesante, hacíamos una copia para el otro y se la llevábamos al sector para poder comentarlo.

Recuerdo vívidamente, casi como si fuera ayer, al principio del tercer año de residencia (marzo de 1987), un día que entré a la antigua biblioteca, la que estaba en el segundo piso, justo donde ahora está la División de Enseñanza y de Investigación, y vi a Lalo sentado en una de las viejas mesas/cubículos de madera que había en el vestíbulo de la biblioteca, de las que tenían el escritorio inclinado a 45 grados y

paredes de madera que la separaban del escritorio contiguo. Tenía en las manos el más reciente número del PNAS y cuando me vio entrar me dijo: “Ven a ver esto, acaban de identificar el DNA complementario que codifica para el receptor β_2 adrenérgico. Tiene siete regiones transmembrana y parece una estructura que va a repetirse en otros receptores de membrana.” El apellido del primer autor del artículo era Kobilka, y del último Lefkowitz (Premios Nobel de Química 2012).¹ Cuando terminamos de leerlo, ahí en la biblioteca, Lalo y yo les otorgamos el Premio Nobel de Medicina y Fisiología. A la Fundación Nobel le llevó 25 años hacer lo que a Lalo y a mi, evidentemente por inocencia y emoción, nos llevó cinco minutos. Sólo que la Fundación los galardonó con el Premio Nobel de Química y no con el de Medicina y Fisiología, como creo que debía haber sido hace mucho tiempo.

El año pasado visité a un buen amigo y colega, el Dr. Darío Alessi, en la Unidad de Fosforilación que dirige en la Universidad de Dundee, en Escocia, para discutir pormenores de un proyecto que tenemos en colaboración. Por fortuna, justo en esa semana, nada menos que Robert Lefkowitz

presentó la conferencia anual llamada *Cell signaling*. La plática fue espléndida, pero lo mejor de todo fue que por la noche tuve la oportunidad de cenar con Lefkowitz en su hotel, en una mesa en la que estuvimos seis personas en total. Me senté junto a él y pude constatar que no solamente es una persona increíblemente inteligente, sino agradable, culto y humilde. Hicimos tan buena relación que me animé a contarle que Lalo y yo le habíamos otorgado el Premio Nobel desde mucho tiempo atrás y que me parecía que la Fundación ya se había tardado, a lo que respondió que ojalá, con un giro del destino, terminaríamos mi buen amigo Lalo o yo dirigiendo la Fundación. Evidentemente, esto ya no fue necesario.

El descubrimiento de Kobilka y Lefkowitz es tan primordial para la Medicina que llama la atención que el Premio Nobel fuera de Química. Los receptores acoplados a proteínas G son uno de los mecanismos fundamentales que tienen las células para comunicarse. Las hormonas de tipo peptídico o algunas derivadas de aminoácidos u otros compuestos químicos, no pueden penetrar en la célula y, por lo tanto, deben de interactuar con un receptor de membrana. Este último, acoplado con diversas vías de señalización intracelular, traduce el mensaje de la hormona. Por ejemplo, la ovulación ocurre cada mes por el efecto de la hormona luteinizante al estimular un receptor acoplado a proteínas G en los ovarios. Percibimos los olores porque en la mucosa nasal tenemos centenares de diversos receptores acoplados a proteínas G, que al ser estimulados por los compuestos odoríferos en la atmósfera, traducen la señal de éstos para ser

reconocida por el sistema nervioso central (Richard Axel y Linda Buck recibieron el Premio Nobel de Medicina en 2004 por este descubrimiento). De los 30 mil genes que tenemos los humanos, se calcula que más de mil de ellos codifican para receptores acoplados a proteínas G. Finalmente, alrededor de 50% de los fármacos que utilizamos en clínica actúan bloqueando o activando receptores acoplados a proteínas G.

Lalo no se equivocó en su apreciación inicial en el 87, respecto a que parecía una estructura que se repetiría en otros receptores. Todos los receptores acoplados a proteínas G tienen estructura similar: región aminoterminal de localización extracelular, en la que se une el ligando en forma específica, siete α -hélices que conforman los dominios transmembrana y una región carboxilo terminal, de localización intracelular, que interacciona con el complejo trimérico de proteínas G. Al activarse por el ligando, el receptor permite que la subunidad α del complejo trimérico fije GTP, con lo que puede separarse de las subunidades β y γ , con esto activa la cascada de segundos mensajeros intracelulares a la que esté acoplada (adenilciclasa-AMPC, inhibidora del AMPc, fosfolipasa C, inositol trifosfato, fosfolipasa A, etc.).

La Fundación Nobel ya había otorgado el máximo galardón a otros descubrimientos alrededor de los receptores con siete pasos transmembrana, pero no al descubrimiento de los receptores mismos. En 1994 Martin Rodbell y Alfred Gilman recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología por descubrir las proteínas G. Antes de eso, en 1971, se otorgó el mismo galardón a Earl Sutherland por descubrir el AMPc, uno

de los segundos mensajeros que traducen la estimulación de los receptores con siete pasos transmembrana. Asimismo, Sir James Black, Gertrude Elion y Geroge Hitchings recibieron el Premio Nobel de Medicina en 1988 por descubrir dos importantes bloqueadores de este tipo de receptores: el propranolol, que bloquea los receptores β adrenérgicos y se utiliza en terapéutica cardiovascular y neurológica, y la cimetidina, bloqueador de receptor H2 de histamina, que fue el primer tratamiento útil para la enfermedad ácido-péptica.

Por razones que desconocemos, la Fundación se tardó demasiado en reconocer el descubrimiento de los receptores propiamente como un trabajo merecedor del Premio Nobel. En 2011, Kobilka, *et al.*, hicieron una serie de aportaciones importantes sobre el estudio de la estructura tridimensional del receptor adrenérgico, con imágenes impresionantes de cristalización del receptor justo en el momento en que es activado por la noepinefrina.²⁻⁴ No tengo ninguna evidencia, pero me gusta pensar que la Fundación Nobel utilizó como pretexto estos estudios recientes sobre la estructura del receptor, para otorgar el Premio Nobel de Química, que debió ser de Medicina cuando menos una década atrás.

REFERENCIAS

1. Kobilka BK, Dixon RA, Frielle T, et al. cDNA for the human beta 2-adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1987; 84: 46-50.
2. Chung KY, Rasmussen SG, Liu T, et al. Conformational changes in the G protein Gs induced by the beta2 adrenergic receptor. *Nature* 2011; 477: 611-5.

3. Rasmussen SG, Choi HJ, Fung JJ, et al. Structure of a nanobody-stabilized active state of the beta(2) adrenoceptor. *Nature* 2011; 469: 175-80.
4. Rosenbaum DM, Zhang C, Lyons JA, et al. Structure and function of an irreversible agonist-beta(2) adrenoceptor complex. *Nature* 2011; 469: 236-40.

Gerardo Gamba*

* Editor en Jefe.
Revista de Investigación Clínica.
Unidad de Fisiología Molecular
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán e

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma
de México

Correo electrónico:
gamba@biomedicas.unam.mx