



Foto: José Ángel Cova

Nuevas perspectivas para la investigación ulandina: Estudio de la sobreactivación del sistema inmunológico en alergias y enfermedades autoinmunes

Y. C.

En conversación sostenida con el doctor Alirio Meléndez, en una de sus visitas a su país natal, Venezuela, dio a conocer sus estudios de la enzima esfingosina quinasa y su vinculación con los procesos inflamatorios en alergias y enfermedades autoinmunes, y mostró la posibilidad de establecer alianzas institucionales para desarrollar esta importante área de estudio en la ULA

Afortunadamente, los seres humanos contamos con un sistema defensivo (inmunológico) para descartar infecciones u organismos extraños, mediante la acción de las células denominadas leucocitos o glóbulos blancos, proceso en el que tiene lugar la respuesta inflamatoria; pero en algunos casos, estas células desconocen y atacan ciertos órganos o tejidos que tendrían que resguardar, es allí cuando se habla de enfermedades autoinmunes.

En estudios acerca del inicio de los procesos inflamatorios a nivel celular y de organismos completos, realizados por un equipo dirigido por Alirio Meléndez, profesor en Fisiología e Inmunología, director de investigación y coordinador del área de inmunología de pregrado y postgrado de la Facultad de Medicina Yong Loo Lin de la Universidad de Singapur, se logró evidenciar la importancia que tiene la enzima esfingosina quinasa en los procesos de señalización intracelular del sistema inmunológico, es decir, de las células que circulan por la sangre para combatir agentes agresores. Concretamente, estudios acerca de la sobreactivación del sistema defensivo, como en el caso de alergias y enfermedades autoinmunes.

Hasta hace pocos años, refiere Meléndez, no se conocía dicha señalización intracelular sino que sólo se sabía que un receptor disparaba la actividad de la célula:

Hemos encontrado que en esa actividad, la esfingosina quinasa desempeña un papel primordial, a través de ciertas anafilatoxinas (proteínas que puede inducir al choque inmunológico e incluso provocar la muerte del paciente), que modulan factores que son importantes para la producción de genes esenciales para la inflamación.

La misticidad como aliada en el entendimiento de los procesos inflamatorios

Del origen mítico del nombre otorgado a esta enzima y sus beneficios, explica el investigador:

Todos los lípidos que existen en la membrana plasmática y que constituye el envoltorio que tiene la célula, está compuesto de fosfolípidos. El lípido más difícil de identificar fue precisamente éste, de allí su nombre esfingolípido, tomado de la misticidad de la Esfinge de Egipto, con cara de persona y cuerpo de león.

En el año 1999 logramos clonar la *esfingosina quinasa* humana 1 y comenzamos a hacer más investigación sobre esta enzima en los procesos inflamatorios. La particularidad de la *esfingosina quinasa* es que mediante la producción de la esfingosina mono fosfato (con sales de ácido fosfórico) es capaz de activar la célula a nivel intracelular, pero también este lípido puede ser secretado y sobreactivar la célula o células que estén cercanas, eso amplifica la actividad del sistema inmunológico.

La *esfingosina quinasa* está presente en la unidad fundamental para que sea posible la vida: la célula, específicamente, de manera homogénea en el citoplasma celular (material comprendido entre la membrana plasmática o bicapa que engloba la célula y la membrana nuclear de la misma). Cuando algún receptor activa la enzima, ésta actuará como un mensajero y se producirá la inflamación de los tejidos. Enuncia Meléndez:

Nuestras defensas tienen dos sistemas: uno no requiere de mucha sofisticación, lo llamamos innato, y otro más sofisticado, llamado adquirido. Todo comienza con el innato, que envía información al adquirido y viceversa, para que se convierta en algo que tiene memoria, que puede recordar a los diferentes patógenos que nos invaden y así estar inmunizados. Ello explica por qué algunas enfermedades que nos dan una vez no repiten o se pueden prevenir con las vacunas que nos dan esa memoria.

Aclara el entrevistado, que con un campo de estudio tan amplio debido a que “toda enfermedad tiene procesos inflamatorios”, han focalizado sus estudios en alergias y enfermedades autoinmunes:

Alergias porque estudiamos el receptor de la inmunoglobulina E (FceR) que es muy importante en la hipersensibilidad inmediata que es lo que puede generar una anafilaxis (reacción alérgica grave), esto es cuando la persona es alérgica a determinado alimento o a la picadura de abejas, que lo puede conducir a un shock y hasta a la muerte. Por otra parte, estudiamos la inmunoglobulina G que es muy importante en enfermedades autoinmunes como el lupus.

Considera el doctor Meléndez, que la esfingosina quinasa abre nuevas perspectivas para el diseño de terapias con mayor efectividad y menores efectos secundarios que los anticuerpos empleados actualmente:

Todavía estamos a un nivel experimental, pero tratamos de validarlo. Los anticuerpos que se usan actualmente para bloquear citocinas o moléculas que estimulan la inflamación, son muy costosas, y no pueden administrarse de modo oral porque se degradan en el estómago, sino inyectadas y no funcionan idóneamente porque a veces no llegan al sitio donde son necesarias.



Explica el experto, que tratan de aprovechar el conocimiento de la participación de la *esfingosina quinasa* en la señalización del proceso inflamatorio, para bloquearlo parcialmente y mejorar la inflamación provocada por alergias de diferentes tipos, como hasta ahora lo han demostrado sus experimentos efectuados en ratones.

Como pionero en el estudio del papel desempeñado por esta enzima en los procesos inflamatorios, el profesor Meléndez da a conocer que otros estudios validan la actividad de la *esfingosina quinasa* como inhibidor, pero no de modo específico a nivel celular, como ellos han logrado hacerlo.

Asimismo, señala que otros investigadores han comenzado a indagar en la participación de dicha enzima en la proliferación celular descontrolada, ocurrida en enfermedades como el cáncer. “Mucha gente está tratando de investigar al respecto porque se ha convertido en un área caliente para la investigación, por los resultados que nosotros y otros laboratorios hemos obtenido”, resalta.

Posibilidades de desarrollar el área en Venezuela

De acuerdo con estudios realizados en países industrializados, alrededor de 20% de la población mundial sufre de algún tipo de alergias y aproximadamente 2% padece enfermedades autoinmunes, describe el investigador al tratar de explicar la importancia de irrumpir en campos de investigación poco explorados e innovar:

Académicamente, en Singapur existe la idea, principalmente entre quienes estudiamos enfermedades, de visualizar que estamos buscando la cura para determinada dolencia. Eso es muy importante porque se financia y promueve el descubrimiento de nuevas drogas. Los proyectos que estamos haciendo van precisamente en ese sentido, identificar nuevas terapias para tratar enfermedades conocidas que no tienen una cura, como alergias y enfermedades autoinmunes.

Si se descubre un inhibidor de procesos inflamatorios, se puede aplicar a muchas otras enfermedades, porque toda enfermedad tiene un proceso inflamatorio. Por ejemplo, en enfermedades cardiovasculares, diabetes, esclerosis múltiple, entre otras, que disparan el proceso inflamatorio.

Considera que esta área no se ha desarrollado aún en Venezuela por varios factores. En primer lugar, porque se trata de un campo de estudio relativamente nuevo; segundo, debido a que la tradición investigativa latinoamericana coherentemente está más dirigida a enfermedades infecciosas como el dengue, la malaria, la leishmaniasis, entre otras; por último, habla de la necesidad de diversificación de las líneas de investigación:

Para que la ciencia avance en Venezuela se necesita invertir en ella. Si uno comienza a hacer un negocio y al año no ha surgido y no le invierte más dinero, se terminó, quebró. En la investigación es igual, si no hay inversión se termina con algo que



Foto: José Ángel Cova

quizá hubiese podido generar muy buenos resultados.

La inversión que se hace, por ejemplo, para descubrir un fármaco que combata una enfermedad, generará más de lo que se haya invertido. Hay drogas que generan entre 4 a 5 mil millones de dólares en ganancias anuales. Si se invierte, por decir, una década para llegar a generar algo que produzca ganancias, en un año se recuperaría la inversión global, pero si no hay inversión esto no puede ser posible.

Se necesita más personal calificado, muchas más áreas de investigación. Todo esto requiere inversión y en ello es clave el Estado, que eventualmente se beneficiará, ya que la generación de conocimientos ayuda a la nación. De Venezuela han salido grandes investigadores que han hecho aportes a la ciencia internacional muy grandes: el profesor Fernández Morán que fue uno de los pioneros en el área de Microscopía Electrónica, inventor del bisturí con punta de diamante, que en los años 60 fue algo muy novedoso para cortar tejidos preservados y estudiar células a nivel molecular. Uno de los pioneros en investigación en Venezuela. El profesor Jacinto Convit, que desarrolló una vacuna contra la lepra y la leishmaniasis. Y muchos otros, como el profesor Raúl Padrón en el IVIC, con grandes aportes estudiando el músculo a nivel estructural.

“La esperanza es cimentar esta línea de investigación en la ULA”

Refiere el investigador que aún cuando no se ha establecido un convenio entre la Universidad de Singapur y la ULA, ya iniciaron un proceso de formación de algunos investigadores, como primer paso para el desarrollo de proyectos conjuntos y la posterior formalización de alianzas institucionales:

Estamos tratando de comenzar proyectos en conjunto, ya dos profesores de la ULA, Grecia Méndez Corado y Patricia Vit, estuvieron en mi laboratorio por seis meses. Son convenios personales. Una de las metas es concretar la formación de un grupo para desarrollar proyectos en conjunto, para luego trascender a lo institucional. La esperanza es cimentar esta línea de investigación en la ULA.

Dice Meléndez, que de concretarse estos propósitos, las nuevas tecnologías de comunicación e información serían sus aliados.