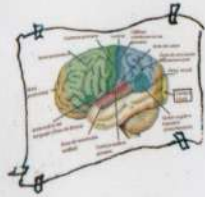



juan carlos calvo

# ¡qué porquería las hormonas!

sobre granitos, crecimiento, sexo  
y otras señales en el cuerpo



 **siglo veintiuno**  
editores



colección  
**ciencia que ladra...**

juan carlos calvo

# ¡qué porquería las hormonas!

sobre granitos, crecimiento, sexo  
y otras señales en el cuerpo



siglo veintiuno  
editores



**siglo veintiuno editores argentina, s.a.**  
Guatemala 4824 (C1425BUP), Buenos Aires, Argentina

**siglo veintiuno editores, s.a. de c.v.**  
Cerro del Agua 248, Delegación Coyoacán (04310), D.F., México

**siglo veintiuno de españa editores, s.a.**  
Sector Foresta nº 1, Tres Cantos (28760), Madrid, España

Calvo, Juan Carlos  
¡Qué porquería las hormonas!: Sobre granitos, crecimiento, sexo y otras señales en el cuerpo. - 1a ed. - Buenos Aires: Siglo Veintiuno Editores, 2011.  
128 p. : il.; 19x14 cm. - (Ciencia que ladra... / dirigida por Diego Golombek)

ISBN 978-987-629-166-8

I. Hormonas. I. Título

CDD 547.734

© 2011, Siglo Veintiuno Editores Argentina S.A.

Ilustración de portada: Mariana Nemitz

Diseño de portada: Claudio Puglia

ISBN 978-987-629-166-8

Impreso en Altuna Impresores // Doblas 1968, Buenos Aires,  
en el mes de mayo de 2011

Hecho el depósito que marca la ley 11.723  
Impreso en Argentina // Made in Argentina

## Índice

<b>Este libro (y esta colección)</b>	7
<b>Agradecimientos</b>	11
<b>1. Con ustedes... ¡las hormonas!</b>	15
Los griegos, ¡cuándo no!, 18. Has recorrido un largo camino, muchacha..., 22. La necesidad de contar con sistemas de señalización a distancia, 24. ¿Qué se necesita para armar un sistema hormonal?, 26	
<b>2. Los ejes de mi carreta (o cómo funcionan el sistema y el eje hormonal)</b>	33
¿Cómo actúa molecularmente una hormona?, 36. Pero entonces, ¿cómo se genera la respuesta?, 43. Sistemas de segundos mensajeros, 49. Un ejemplo concreto, 50. La fosfodiesterasa al estrellato, 52. Dime qué hormona tienes..., 54. La revolución en el tratamiento de ciertas enfermedades, 57	
<b>3. Ejes hormonales</b>	59
Ejemplos de actividad hormonal y sistemas... (para llegar a los granitos), 59. Algunas reglas de juego para entrar en tema..., 61	
<b>4. Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo</b>	63
"La culpa de todo la tiene la tiroides", 63	
<b>5. Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal</b>	67



¿Para qué sirven los corticoides?, 68. ¿Y la mujer barbuda del circo?, 72

**6. Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal** 75

La endocrinología toma vuelo propio, 76. Estrés metabólico y su consecuencia sobre la reproducción, 77. Dos cerebros dos, 79. Ciclo ovárico, 81. Ciclo de vida folicular, 82. Síndrome de ovario poliquístico, 83. Síndrome de ovario resistente, 84. ¿Será nena o nene?, 86. ¿Qué fallas podemos encontrar en el desarrollo masculino (es decir, en presencia de un cromosoma Y)?, 89. Síndrome de Turner, 89. Síndrome de Klinefelter, 90. Asignación de género, 91

**7. Hormona de crecimiento** 93

Control de la secreción de la hormona de crecimiento, 94. La hormona de crecimiento humana, 96. Finalmente, ¿por qué no?, unas palabras sobre las hormonas anabólicas, 97

**8. El laboratorio y las hormonas** 99

Experimentos con hormonas, 103. Pero... ¿y esos granitos?, 104

**Palabras finales** 107

**Apéndice: Bioenergética y biología molecular** 109

Energía y tiempo, 110. Nosotros y los genes, 113. Biotecnología e ingeniería genética, 120

**Bibliografía recomendada** 121

**Este libro (y esta colección)**

Los sismógrafos señalan mi paso por el mundo.

**Vicente Huidobro**

Las hormonas también.

**Este libro**

En la mitología griega, Hermes se ganaba la vida llevando mensajes de aquí para allá entre los dioses del Olimpo y sus alrededores. Claro que no siempre había que confiar plenamente en este correo: el mismísimo Homero califica a este cartero divino como "cuatrero de bueyes, jefe de los sueños y espía nocturno" y, ya que estamos, también lo retrata como dios de las vacas (que también se merecen tener una deidad, qué se creen).

De *Hermes a hormonas* hay un solo paso (aunque la palabra "hormona" proviene de otra raíz griega, en este caso "estimular" o "excitar").<sup>1</sup> Y es un paso maravilloso, que implica que para que el cuerpo funcione correctamente tienen que darse muchas conversaciones, chismeríos y charlas entre sus partes. Así, las hormo-

<sup>1</sup> Y es muy interesante que quienes propusieron el nombre de "hormona" (Ernest Starling y William Hardy) hayan pedido ayuda a un experto en palabrejas y fascinado por la poesía griega antigua, y entre todos, seguramente en algún *pub* con el apoyo de una buena dosis de cerveza tibia, inventaron esta denominación que pasó a la posteridad y a los libros de texto.



nas cumplen la función de la señora de la cuadra que, entre el baldeo de la vereda y la salida a las compras, está al tanto de todo e informa al resto del barrio desde el precio de los tomates hasta el nuevo novio de la del 3º C. De esas charlas –sobre todo del precio de los tomates, que es una barbaridad– trata este libro, escrito por un experto en el tema y eterno fascinador de alumnos (dicho esto con conocimiento de causa): Juan Carlos Calvo ha logrado que sus estudiantes encontraran maravillosas las conversaciones entre las glándulas y los órganos, y comprendieran el complejo sistema de telefonía, con sus códigos, cables y circuitos decodificadores, encargado de hacer que las células se enteren de que el portador se acaba de comer un churrasco con papas fritas o la portadora está en su período fértil.

De la cabeza a los pies, las hormonas recorren nuestra sangre y portan buenas y malas noticias. Encadenadas como vagones de tren que se controlan unos a otros, las señales endocrinas cambian el cuerpo hora a hora, día a día y estación a estación –además de señalar nuestro paso por el mundo desde bebés a ancianos–. Así, veremos qué tienen que ver estas señales con la aparición de granitos en la cara, con que nos gusten los nenes o las nenas (y todas las variaciones posibles), cómo crecemos acompañadamente y cómo nos crecen los pelos en distintas partes del cuerpo –incluyendo a la mujer barbuda del circo–. Y por si fuera poco, las enfermedades que tienen que ver con las hormonas, que a veces están de más o de menos, o en el momento o lugar inadecuados.

Conócete a ti mismo (otra vez los griegos)... y las hormonas son un capítulo importantísimo de este gran libro que es nuestro cuerpo. Si nos concentramos mucho en algún lugar oscuro y silencioso, tal vez podamos escuchar esas miles de charlas que nos recorren y hacen que estemos en armonía con el mundo. Es que no por nada el hijo preferido de Hermes era Pan, el dios de la naturaleza.

Esta colección de divulgación científica está escrita por científicos que creen que ya es hora de asomar la cabeza fuera del laboratorio

y contar las maravillas, grandezas y miserias de la profesión. Porque de eso se trata: de contar, de compartir un saber que, si sigue encerrado, puede volverse inútil.

Ciencia que ladra... no muerde, sólo da señales de que cabalga.

DIEGO GOLOMBEK

## Agradecimientos

Quiero agradecer a mi familia, en la que nací y en cuyo seno me formé, y también a la que constituí junto a Lucrecia, con quien realizamos el mejor experimento en colaboración: María Florencia. ¡Gracias por acompañarme siempre en mi camino! A Diego Golombek, quien confió en mí para emprender esta tarea nada sencilla que no deja de maravillarme, sobre todo ahora que tuve que escribir este libro. No sé cómo hace todo lo que hace. Pido disculpas por el tiempo que me tomé en terminarlo. ¡Gracias por ser un ejemplo de divulgador (además de excelente científico y, fundamentalmente, una persona excepcional)!

También a todos aquellos que, con sus publicaciones en el tema desarrollado en este libro, me permitieron estudiar, aprender y volcar lo aprendido en estas páginas.

Muy especialmente, agradezco a la profesora Teresita Fanger, quien, con su idea magnífica, me dio el puntapié inicial para introducir el tema, y fue empujándome para que concluyera este libro. ¡Mil gracias!

A la gente de Siglo XXI Editores de Argentina, por la comprensión y la buena predisposición en cada encuentro.

A mis alumnos de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA), Universidad CAECE y Universidad Favaloro, que siempre fueron mi apoyo y ejemplo al sortear las dificultades que la vida les iba presentando hasta llegar a recibir el título final. Y a todos los que me acompañan ahora y me acompañarán mientras



dure mi vida docente, porque seguramente aprenderé a la par de ellos. Gracias especiales porque no podría ser profesor si no los tuviese delante.

A mi querida Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA), que me recibió en el año 1972 y nunca me echó. Gracias a todos los profesores que volcaron en mí no solamente la información sino también la vocación de enseñar y el amor por la docencia.

Gracias a todas mis colaboradoras en el área de investigación, que me acompañan día a día y sufren mis ausencias. Son unas grandes (sí, porque son todas mujeres).

## 1. Con ustedes... ¡las hormonas!

A mi papá, mi mamá y mi hermana.

A Lucrecia, mi esposa, y a María Florencia, mi hija.

### Acerca del autor

[jccalvo@qb.fcen.uba.ar](mailto:jccalvo@qb.fcen.uba.ar)

Nació en la ahora Ciudad Autónoma de Buenos Aires, cuando todavía era Capital Federal, un 11 de agosto de 1954. Es licenciado y doctor en Ciencias Químicas de la UBA, con orientación en Química Biológica. En 1974 comenzó su carrera docente en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, donde ahora se desempeña como profesor titular en el Departamento de Química Biológica. Desde 1976 comenzó a trabajar en el Instituto de Biología y Medicina Experimental, dependiente del CONICET, organismo en el que en la actualidad se desempeña como investigador principal. Es coautor de más de sesenta publicaciones internacionales, dirigió, hasta el momento, siete tesis doctorales finalizadas y está dirigiendo otras tres. Ha dado más de cien charlas de divulgación científica en temas de biología molecular, clonación y química biológica.

## 1. Con ustedes... ¡las hormonas!

Hormonas... ¿quién no habló alguna vez de ellas? ¿Y quién, aun sin saberlo, no sufrió sus embates?

Mientras pensaba frente a la "hoja en blanco" del monitor de mi computadora cómo encarar este libro sobre las hormonas, la respuesta vino en forma de encuesta, fruto de una idea de la profesora Teresita Fanger, ex alumna y buena amiga, a quien se le ocurrió preguntarles a sus alumnos qué sabían acerca de las hormonas. Enseguida pensé en la excelente obra *Qué porquería es el glóbulo*, de José María Firpo,<sup>2</sup> quien recopila los dichos y escritos de sus alumnos, y me pareció una buena manera de introducir mi tema. De más está decir que el título es, en cierta forma, un homenaje al libro de Firpo, que me arrancó tantas sonrisas y que recordé tantas veces al recordar lo vivido en las aulas y los laboratorios de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

Pero basta de tanto preámbulo y veamos qué dijeron los alumnos sobre las hormonas.

He aquí el resultado, más que interesante, de esta encuesta (en la que fueron consultados 58 alumnos de entre 14 y 15 años de edad).



1. ¿Qué es una hormona?	%
Un órgano	11
Algo que está en el reproductor	6
Una célula	31
Algo que está en el cuerpo y sirve para acelerar	20
Componentes que generan placer	3
Cosa que tienen las plantas	3
Es como un organismo	3
No sabe/ No contesta	23
<b>Total</b>	<b>100</b>

2. ¿En dónde las podemos encontrar?	%
En el cuerpo	29
En todos lados	3
En la sangre	11
En los órganos reproductores	29
En las plantas	3
En todo ser vivo	14
No sabe/ No contesta	11
<b>Total</b>	<b>100</b>

3. ¿Qué órganos las producen o quiénes las producen?	%
No las produce ningún órgano	31
Sí, algún órgano las produce	20
Los órganos reproductores	12
Las células	6
No sabe/ No contesta	31
<b>Total</b>	<b>100</b>

4. Algo que escuchaste sobre hormonas y quieras contar	%
Son como organismos reproductores que tienen los hombres, mujeres y animales.	10
En mi casa le querían poner hormonas a las plantas	5
A Messi le dieron hormonas para crecer.	9
Sirven para crecer.	12
A los pollos y gallinas les inyectan hormonas para que sean más grandes.	8
Hay gente que se inyecta hormonas para cambiar de sexo..	11
Al primo de un amigo le inyectaron hormonas.	5
Una mamá le dijo a su hijo, que estaba muy agitado, que se le habían subido las hormonas.	3
Que te dan placer y que, cuando te excitas, se alteran las hormonas.	3
Los travestis se las inyectan.	5
Se pueden ingerir en cualquier forma.	5
Frases textuales:	
La verdad es que no sé dónde están las hormonas, supongo que en la parte baja del estómago.	2
En la adolescencia cambian mucho y te alteran.	2
Yo sé que las produce algún órgano, pero en este momento no me puedo acordar cuál es.	2
Algunas mujeres tienen pelos en la panza y me dijeron que es por las hormonas femeninas.	2
Hay anticonceptivos que tienen hormonas y si ponés hormonas en el shampoo, te crece el pelo.	2
Una hormona es algo que te impulsa a hacer cosas que antes no; además, pensás cosas que antes no se te pasaban por la cabeza.	2



Cuando estás caliente (sexualmente) se te ponen las hormonas de punta, o sea, que se te alteran.	2
Escuché que los adolescentes tenemos las hormonas "revolucionadas".	2
Cuando se te alteran las hormonas, se te altera el cuerpo humano.	2
Una señora necesitaba hormonas pero no sé para qué.	2
Quiero contar que, hoy en día, las hormonas se pueden inyectar.	2
Por lo menos en los humanos, cuando te gusta alguien, se dice que te agarra como un tipo de "ataque hormonal".	2
<b>Total</b>	<b>100</b>

Podemos ver que, sobre las hormonas, todos tenemos algo para decir aunque no siempre estemos en lo cierto. Por eso, este libro intenta acercar al lector un poco más a este mundo fascinante de moléculas que nos ayudan a vivir y, en algunos casos, hacen nuestra vida más divertida.

### Los griegos, ¡cuándo no!

Como de costumbre, a los griegos (y por qué no a los romanos también) les gusta tener la primera y la última palabra.

La palabra "hormona" deriva del griego *hormao* u *ormao* que significa "yo excito", mientras que el verbo "excitar" significa estimular una respuesta. Y como muchas veces tendemos a relacionar las hormonas con la sexualidad, no resulta extraño que también los griegos hayan prestado mucha atención a este aspecto. Estos curiosos, como por ejemplo Aristóteles, ya se preocupaban por investigar la reproducción animal y, embarcados en esta tarea, estudiaban las glándulas sexuales de los animales (cosa que a los animales

no les causaría mucha gracia) e ideaban teorías acerca de cómo influirían en la propagación de la especie. Al respecto, Aristóteles, en *Historia de los animales*, libro III, capítulo I, dice:

nos resta ahora tratar de las partes que contribuyen a la generación. Estas partes son internas en todos los animales hembra; en los machos, en cambio, presentan numerosas diferencias. En primer lugar, en los animales dotados de sangre, algunos machos no tienen testículos; otros los tienen pero en el interior del cuerpo, y de los que los tienen en el interior, unos los tienen en los ijares, en la zona renal y otros cerca del vientre, mientras que otros los tienen en el exterior.

Pero si hablamos de la generación de los animales (sigue diciendo Aristóteles), es Empédocles el que más se aproxima cuando dice que en el macho y en la hembra hay como una contraseña (una mitad de algo) y que el todo no procede de uno u otro de los progenitores "sino que, rota, la sustancia de los miembros está desparramada: parte se halla en el hombre". Sin embargo, esto no convence demasiado a Aristóteles, quien continúa con sus elucubraciones, porque no le cierra mucho que la sustancia esté "desparramada" y permanezca "sana" y con "vida". (Seguramente, no debía descansar muy bien de noche con estas ideas dándole vueltas en la cabeza...)

Tal como iremos viendo a través de estas páginas, la *fisiología*, es decir el estudio de la actividad normal de los diversos sistemas que constituyen un organismo y su funcionalidad, permite construir un modelo de funcionamiento que, luego, podrá aplicarse para entender el proceso de una enfermedad cuando alguno de estos sistemas falla. En ese caso, estudiaremos la fisiopatología de los sistemas.

En este orden de cosas, nuestros pensadores de antaño no solamente intentaron explicar la sexualidad normal y la consiguiente reproducción, sino que también se preocuparon por aquellas si-



tuaciones que escapaban a la normalidad y que hoy en día representan enfermedades o patologías muy bien definidas.

Si no, vean cómo trataban el tema del hermafroditismo en Grecia y Roma.<sup>3</sup> Tanto fascinó la mente y excitó la imaginación de nuestros antiguos pensadores el tema del hermafroditismo y del estatus social de los individuos bisexuados en la Antigua Grecia y Roma, que hasta intentaron explicarlo en la leyenda del nacimiento de Hermafrodito, hijo de Hermes y Afrodita.

Fijense que el hermafroditismo se caracteriza por la presencia de ambos órganos sexuales, el masculino y el femenino. Hoy en día este estado patológico se considera un defecto genético en la diferenciación del sistema genital.

Según Teofrasto, Hermafrodito era el hijo de Afrodita y Hermes y, de acuerdo con la leyenda, la unión de estos dioses llevó al nacimiento de un hijo de belleza excepcional. A la edad de 15 años fue a Helicarnaso (en Asia Menor) y mientras se estaba bañando en las aguas de un arroyo, la ninfa Salmacis lo vio y se enamoró de él. Luego de intentar en vano seducirlo se arrojó al agua, lo arrastró, lo llevó a las profundidades y les pidió a los dioses que nunca separaran sus dos cuerpos. Su deseo fue concedido, pero el ser que resultó de esta unión (Hermafrodito) fue dotado de ambos sexos: tenía un órgano sexual masculino y otro femenino... Lo que nos lleva a la conclusión de que hay que tener mucho cuidado con lo que uno desea... porque puede cumplirse (y, si no, pregúntele a Salmacis).

(En la parte final de este libro nos ocuparemos de mencionar algo sobre la asignación de género en un individuo y la diferencia con el sexo genético, algo que ya era una preocupación para nuestros incansables pensadores.)

Vean lo inventivos que los antiguos eran para explicar la separación en dos sexos y la atracción sexual: Platón, en el *Banquete*,

<sup>3</sup> Tomado de George Androutsos, "Hermaphroditism in Greek and Roman Antiquity", *Hormones*, 2006, 5(3): 214-217.

dice que Aristófanes, al discutir sobre el género,<sup>4</sup> establecía que la raza humana estaba originalmente compuesta por tres géneros: macho, hembra y andrógino. Veamos lo que decía Aristófanes:

En el principio, la naturaleza humana era muy diferente de como la conocemos hoy. Había tres clases de personas: los dos sexos que subsisten aún, y un tercero que ha sido destruido. Este se llamaba andrógino, porque reunía el sexo masculino y el femenino. Todos los andróginos presentaban una forma redondeada, cuatro brazos, cuatro piernas, dos rostros unidos a un cuello en una sola cabeza, opuestos el uno al otro, cuatro orejas, dos órganos reproductores y lo demás en proporción análoga. Andaban derechos, como nosotros. Cuando querían ir más rápido, se apoyaban sucesivamente sobre sus ocho miembros. El sexo masculino provenía del Sol; el femenino era producido por la Tierra, y el tercero por la Luna, con participación de la Tierra y del Sol. Siendo los andróginos conscientes de su perfección física, de la independencia total de la que disfrutaban al poder reproducirse por sí solos, se creían invulnerables y audaces de combatir contra los dioses.

Pero, como siempre les pasa a aquellos que se creen "intocables" no fue del gusto de Zeus, quien decidió "separarlos en partes"

<sup>4</sup> En realidad, según la *Nueva Gramática de la Lengua Española*, no se puede hablar de género sino de sexo: el género es una propiedad de los nombres y de los pronombres, que tiene carácter inherente y produce efectos en la concordancia con los determinantes, adjetivos, y que no siempre está relacionado con el sexo biológico. Las personas no tenemos género, tenemos sexo. De ahí que la expresión "violencia de género" debería cambiarse por "violencia sexual" o "violencia doméstica", puesto que la violencia la cometen las personas y no las palabras. Pero, en concordancia con el uso habitual que en la actualidad se le está dando a la palabra "género", hecha la salvedad, continuaremos utilizándola.



iguales”, una macho y otra hembra. Así, a partir de esta separación solamente quedaron los varones y las mujeres y, como el cuerpo humano había sido partido en dos, la hendidura dejada por Zeus fue reparada por Hermes y cada parte del andrógino primitivo continúa, en la actualidad, buscando a su otra mitad...<sup>5</sup>

Pero acerquémonos un poco más al presente y a nuestro tema.

### Has recorrido un largo camino, muchacha...

Un pantallazo general de la historia de las hormonas nos muestra que, ya en el año 1656, Thomas Wharton en su *Adenographia: sive, glandularum totius corporis descriptio* hizo una caracterización bastante completa de las glándulas del cuerpo humano al clasificarlas como secretoras, reproductivas y nutrientes. Por ejemplo, fue él quien describió e identificó la tiroides. En 1775, Theophile de Bordeu concibió por primera vez la idea de las secreciones internas: cada órgano, tejido y célula descargaría a la sangre sus productos, los que influirían sobre otras partes del cuerpo. Casi un siglo más tarde, Claude Bernard (1855) inventó el concepto de “secreción interna” y mostró que el cuerpo puede tanto romper como construir sustancias químicas complejas. Sin embargo, tal vez los primeros experimentos en temas hormonales se deban a Charles Edouard Brown-Sequard, en 1889, quien autoexperimentó con inyecciones de extracto testicular. Cuando finalmente la hormona masculina fue aislada en forma pura, en 1929, muchas de sus propuestas quedaron reivindicadas.

En 1895 se aisló la primera hormona, la adrenalina, que recibió el nombre de suprarrenina por haber sido obtenida de las

<sup>5</sup> Los lectores que deseen profundizar en este tópico no dejen de leer el libro *Sexo, drogas y biología (y un poco de rock and roll)*, de Diego Golombek, de esta misma colección. Les aseguro que al leer este libro se van a dar cuenta de lo poco que ustedes sabían de sexo (¡otra que el Kamasutra... molecular!).

glándulas suprarrenales (adrenales), y en los trabajos pioneros de George Oliver y Edward Schafer fue descripta también la pituitaria (vasopresina).

En 1904 y 1905 la historia de las hormonas llegó a su punto culminante con los trabajos de Sir William Maddock Bayliss y Ernest Henry Starling, quienes plantearon la teoría del control hormonal de las secreciones internas y construyeron un esquema general de las “hormonas”, como Starling denominó a las secreciones internas. Fue la primera aparición en sociedad de la palabra, sugerida por Sir William Bate Hardy. De esta manera, el término se reservaba para aquellas “sustancias producidas por células vivas que tienen un efecto específico sobre la actividad de células alejadas del lugar donde la hormona se produjo. Estas hormonas viajan por sangre para alcanzar sus células blanco”.<sup>6</sup>

Pero como ocurre siempre que uno le pone un mote a alguien, se le queda pegado aunque con el tiempo no le encaje tan bien como en el momento en que se lo pusimos. Como llamar “tabla de planchar” a esa chica chata que, con el tiempo, de ninguna manera se ajusta a esa definición (en parte debido a las hormonas, protagonistas de esta historia, o a la habilidad quirúrgica de los “genios” del implante...). En el contexto más serio de este libro, lo que queremos indicar es que hoy en día una molécula conocida como hormona puede tener acciones diversas: neurotransmisor, factor de crecimiento y demás, dado que todo el tiempo se conocen actividades nuevas y localizaciones variadas. Es común que se la siga encasillando dentro del grupo en el que originalmente se la describió o por la acción que se le asignara al momento de descubrirla o, finalmente, por su acción principal.

No se asusten, por lo tanto, si una misma molécula aparece con funciones muy diversas y, sin embargo, se la denomina hormona. Por ejemplo, la adrenalina es un neurotransmisor (la encontramos en el sistema nervioso llamado *simpático*), pero también actúa

<sup>6</sup> Tomado de John Henderson: “Ernest Starling and Hormones: An Historical Commentary”, *Journal of Endocrinology*, 2005, 184: 5-10.



como hormona en el metabolismo de hidratos de carbono. Algo similar le sucede a la insulina, que es una hormona con una variedad de funciones metabólicas y, sin embargo, para algunas células o en determinadas concentraciones, puede actuar como un factor de crecimiento.

En cuanto a la distancia de acción, los efectos de estos mediadores químicos (hormonas y demás) pueden clasificarse en endocrinos (a distancia), paracrinos (actúan sobre células vecinas) y autocrinos (actúan sobre la célula productora misma), y para cada uno de estos las moléculas involucradas viajarán por distintos medios que pueden ser la sangre, la linfa, líquidos intercelulares o, incluso, el aire (feromonas).

Ahora bien, si la vida comenzó en el agua en forma de una célula primigenia y, siguiendo ese camino, cada uno de nosotros también comenzó como una sola célula, podemos preguntarnos cómo se fueron organizando estos sistemas.

### La necesidad de contar con sistemas de señalización a distancia

Las primeras células, tranquilas en su monoambiente procariota (*pro* = anterior a, *karyon* = núcleo), se contentaban con "charlar" unas con otras y encontrarse en las reuniones de vecinos. Si bien se habla del "consorcio bacteriano", este grupo no tiene el mismo significado que asignamos a la reunión de vecinos que comparten un mismo edificio dado el carácter unicelular de estos organismos. Pero, a pesar de ello, las bacterias se asocian para intercambiar información. La información que manejan, en su simplicidad, es, sin embargo, suficiente para su supervivencia y manutención. Señales químicas, que salen fuera de su sitio de producción, viajan entre células para "irritarlas", es decir, para desencadenar una respuesta que, como corresponde a todo ser vivo, es lo que se conoce como "irritabilidad", esto es, la capacidad de responder a un estímulo. Claro que muchos seres vivos (es probable que conozcan a varios)

son simplemente irritables o irritantes en un sentido menos biológico y más social.

Cuando las células comienzan a organizarse en estructuras más complejas, es decir, cuando de organismos unicelulares se convierten en pluricelulares, también ascienden y, de monoambientes, pasan a contener compartimientos intracelulares que las transforman en células de dos, tres o cuatro ambientes (¡hasta con dependencia de servicio y cochera!). Las funciones ya pueden desarrollarse en distintos cuartos interconectados que logran una mejor eficiencia en la distribución de las tareas: mientras algo ocurre en el comedor, al mismo tiempo puede haber actividad en el baño y, por qué no, en un escritorio. En este departamento, ahora compartimentalizado (célula eucariótica, *eu* = verdadero, *karyon* = núcleo), las personas (moléculas) actúan y se movilizan entre los distintos cuartos (compartimientos u organelas), aumentando la posibilidad de regulación, dado que no solamente la regulación de las actividades se dará por una interacción directa, sino también por la barrera impuesta por la presencia de distintas ubicaciones y las características particulares de cada membrana divisoria (a veces doble, como en el caso de la mitocondria).

Una vez establecidas, las células eucarióticas se reunieron para formar organismos más complejos, multicelulares, con lo que estos departamentos de varios ambientes comienzan a organizarse en edificios, con una administración central y reuniones de consorcio para reglamentar un funcionamiento armónico y ordenado. Así aparecen diversos sistemas de control, entre los que podemos mencionar los sistemas nervioso, hormonal, respiratorio, circulatorio e inmune.

Cada uno de ellos tiene características particulares que los diferencian; sin embargo, se parecen mucho en su modo de actuar a nivel molecular. Así, el sistema nervioso es de acción rápida, como corresponde a la corriente eléctrica que lo caracteriza, y puede actuar a distancia gracias a los circuitos integrados que constituyen las redes neuronales con sus axones conectores. El sistema inmune es el gran guardián de nuestro organismo, una verdadera máquina



de matar –como un 007– que tiene que estar permanentemente controlado porque, de dispararse por sí solo, causaría un desastre en nuestro organismo (por ejemplo, las enfermedades autoinmunes). El sistema hormonal también se caracteriza por actuar a distancia, pero en forma más lenta, dado que no involucra corrientes eléctricas sino mediadores moleculares que viajan por la sangre hasta encontrar las células efectoras. Sin embargo, también podemos asignarle acciones agudas (como la regulación de la glucosa en sangre luego de una rica torta) o crónicas (como el desarrollo de la pubertad).

#### ¿Qué se necesita para armar un sistema hormonal?

Pensemos que el endocrino es un sistema de acción a distancia que descansa en moléculas que constantemente viajan de un lado a otro para llevar información. Como cualquier viajante, deberá tener la información que va a llevar, contar con una “hoja de ruta”, algún medio de transporte y credenciales apropiadas para que, una vez alcanzado el punto de destino, le sea franqueada la entrada y pueda finalmente entregar el producto o realizar la transacción comercial que corresponda.

El asunto es entender por qué se necesita este sistema de información. Esas células eucarióticas de las que hablábamos fueron organizándose en estructuras cada vez más complicadas, comenzando por tejidos y siguiendo por órganos que pueden estar formados por más de un tejido. Es decir que, en orden de complejidad, tenemos primero la célula, luego el tejido y, por último, el órgano. Y estos tejidos u órganos pueden cumplir funciones muy diferentes entre sí. La mayor complejidad conlleva una mejor posibilidad de regulación y, por supuesto, la necesidad de coordinar la actividad de tan variados actores.

Algunas de estas funciones se consideran constitutivas porque es como si estuviesen siempre activadas, mientras que otras necesitan ser “inducidas” por alguna señal para activarse. Es como si

fuera un restaurante de autoservicio donde uno pudiera servirse la comida disponible y nunca dejaran de reponerla, mientras que algún plato muy refinado tendría que ser ordenado en forma especial.

Nuestro organismo multicelular, al igual que todos los organismos biológicos –aun los aparentemente más simples (como los unicelulares procariotas)–, está sometido a una continua regulación que tiene por objeto mantener constantes ciertos parámetros que, de no responder a este control, pondrían en peligro la supervivencia de la célula y, por consiguiente, del organismo. A este control se lo llama homeostasis, concepto que Carlos Pedro Lantos resume en una frase genial: “homeostasis es todo aquello que cambia para que nada cambie”.<sup>7</sup> Concentración de electrolitos, temperatura, tensión arterial, pH sanguíneo y de los líquidos intercelulares (medio interno), etc., son parámetros que nuestro organismo trata de guardar muy celosamente porque un desbalance en estas variables (y a veces de muy pocas unidades) podría acarrear una enfermedad o incluso la muerte. Para dicho control, los organismos contamos con “sensores” que van vigilando estos parámetros entre valores mínimos y máximos de manera que, si alguno de ellos varía por encima o por debajo de estos límites, se ponen en funcionamiento sistemas compensatorios que tratan de restituirlos a sus valores normales.

Además, la célula (y, por lo tanto, el organismo como un todo) es “lógica” y “económica” en su funcionamiento. La lógica celular resulta evidente en, por lo menos, dos aspectos: el primero es la multiplicidad de sistemas que se complementan para asegurar la homeostasis y, en definitiva, el bienestar del organismo (estado de salud), de manera que si alguno de los sistemas de señalización no funciona adecuadamente pueda haber una vía alternativa para pasar por alto “el piquete”. El segundo corresponde a la

<sup>7</sup> El Dr. Carlos Pedro Lantos es un profesor de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA, a quien el autor aprovecha para homenajear aquí.



complementariedad entre moléculas interactuantes, que asegura una especificidad de respuesta (enzima-sustrato, ligando-receptor, antígeno-anticuerpo, etc.). La economía celular tiene que ver con el concepto de no gastar demás y se relaciona con la *retroalimentación*, que veremos a continuación y en el capítulo siguiente.

Esta lógica y economía celular se encuentran interconectadas en lo que llamamos metabolismo, que no es otra cosa que una secuencia ordenada de pasos (reacciones químicas) catalizados por enzimas, en la que el producto de uno es el sustrato (reactivo) del siguiente. Estos pasos van conectándose hasta dar un producto final y tienen la posibilidad de entrecruzarse con otros caminos metabólicos para formar el gran "mapa metabólico" o metaboloma celular.

Imaginen cada uno de estos caminos metabólicos como una planta industrial donde se produce un artículo de gran demanda en el mercado. La línea de producción involucra la participación de varios operarios que, cada uno actuando en secuencia, van armando el producto final (casi casi como lo refleja la excelente película *Tiempos modernos*, una pieza de colección de Carlitos Chaplin).

La velocidad y la cantidad de producción estarán directamente relacionadas con la demanda del mercado y la estabilidad del producto: en caso de que la demanda caiga en forma abrupta habrá que ver cuánto tiempo puede almacenarse ese producto sin que pierda su calidad mientras se espera que vuelva a aumentar. En este ejemplo, los operarios serían las enzimas encargadas de acelerar cada paso de la línea de producción.

Imaginen ahora que el producto generado es "estacional", es decir hay una gran demanda en un momento del año y muy poca en la otra (invierno y verano, por ejemplo). Si el producto no se puede acumular y almacenar, lo que habrá que hacer es reducir la velocidad y la cantidad de producción, por ejemplo, regulando en forma rápida la actividad de las enzimas involucradas. Esto sería equivalente a decirles a los operarios que trabajen más lento. Este es el papel que tienen los inhibidores enzimáticos, que regulan negativamente la actividad de las enzimas.

Ahora bien, si la demanda baja tanto que se torna económicamente inviable, ante la imposibilidad de almacenar el producto este deberá dejar de producirse. Ello supone decirles a los operarios que se queden en sus casas, dado que resulta más barato pagarles el sueldo y ahorrar energía que tenerlos en la fábrica de brazos cruzados. Esto equivale a la regulación de la síntesis o fabricación de las enzimas a nivel genómico, donde se regula la expresión de los genes hasta llevarla a un mínimo no detectable. A la célula la síntesis de una proteína le "cuesta" demasiado en términos de energía como para dejar que se degrade sin utilizarla.

Si la demanda aumenta, habrá que reclutar de nuevo a los operarios, es decir, reactivar la expresión de esos genes para alcanzar los niveles proteicos adecuados, a fin de mantener la producción necesaria para satisfacerla.

Todo esto se denomina retroalimentación negativa dado que, cuando se acumula el producto final, hay que disminuir la actividad metabólica.

Fijense hasta qué punto el camino metabólico se regula como en el ejemplo del mercado productivo. Piensen en el mercado negro e imaginen que el producto que están generando ingresa ahora desde cualquier país a un precio mucho menor. Lo más probable es que comiencen a detectar una menor demanda, pero no porque el mercado no lo quiera, sino porque desvió su compra hacia el competidor.

Obviamente, se plantea la misma situación en la que nuestro producto se acumula porque el mercado no lo compra. Recién cuando se cierre el ingreso de cualquier producto proveniente del mercado negro o se mejore la calidad de los productos locales para que el mercado note una diferencia que haga que varíe la tendencia, tendremos un restablecimiento de la línea de producción local. Es decir, cuando la retroalimentación negativa se reduzca.

Esta mejora en la calidad tiene que ver con la conformación o disposición espacial de sus átomos constituyentes, que redundan en un mejor "acoplamiento" entre las moléculas que van a interac-



tuar para generar la respuesta hormonal, tal como veremos en el capítulo correspondiente.

Mientras haya un ingreso no controlado de producto exógeno tendremos retroalimentación negativa, porque el mercado no está discriminando si el producto ofrecido es "local/legal" o "contrabandeado".

El ejemplo biológico que se puede presentar es el caso de la administración de glucocorticoides a una persona. Estas hormonas (de las que nos ocuparemos con mayor detalle más adelante) son esenciales para la vida porque, entre otras cosas, controlan desde metabolismos (hidratos de carbono, proteínas, etc.) hasta el sistema inmunológico. Son generadas en nuestra glándula adrenal (también conocida como suprarrenal —en nuestro caso— porque se ubica por encima de los riñones) y circulan por la sangre. A veces una infección, una inflamación (o algún granito como en el título del libro) requieren un tratamiento prolongado con pomadas o inyecciones que contengan glucocorticoides. Una vez que ingresan al cuerpo estas hormonas ("contrabandeadas") se mezclan con las endógenas ("legales") y la demanda del mercado se ve satisfecha. Pero para las glándulas adrenales se detecta una acumulación de su producto que el organismo no utiliza. Y responden en consecuencia disminuyendo su propia producción.

En principio, dado que la necesidad local y temporal se encuentra satisfecha por la combinación de hormonas "legales" y "truchas", el organismo está cubierto. Pero ¿qué ocurrirá cuando la situación que requirió esa administración haya pasado y ya no sea necesario el ingreso "exógeno" de glucocorticoides?

En el caso de estas hormonas el resultado podría ser muy peligroso e incluso fatal. Colóquense en la situación de estar caminando por las vías del ferrocarril en una noche cerrada y, de repente, ver acercarse una luz blanca que va tornándose cada vez más grande... En esta situación de alerta, se pone en funcionamiento el sistema nervioso simpático abriendo las pupilas para ver el peligro y se desencadena una liberación de glucocorticoides que, entre otras cosas, actuará en el metabolismo del glucó-

geno y la glucosa para proveer la energía necesaria para dar el salto salvador.

Si la persona que está en esta situación acababa de cortar el ingreso de glucocorticoides en forma abrupta, su glándula adrenal necesitará tiempo suficiente como para reabastecer en el mercado la hormona "legal" y puede no tener la cantidad suficiente como para responder a este reclamo "agudo". En consecuencia, será aplastada por el tren (pero eso es parte de otro libro). Por eso, cuando se suscitan estas situaciones, lo mejor y más conveniente es ir reduciendo de a poco el ingreso exógeno para permitir el restablecimiento gradual de la producción endógena hasta alcanzar los niveles adecuados.

En resumen, las células se organizan en tejidos y órganos para cumplir funciones diversas, con lo que se alcanza la diversificación y la regulación funcional. Estos tejidos y órganos se encuentran interconectados por mediadores químicos que se producen en un lugar y viajan hacia el destino final. Esto lleva a una regulación de ciertos parámetros (homeostasis) que involucra el control de sus niveles en comparación con valores "normales" o "estándar". Todas las reacciones químicas que tienen lugar en nuestras células se organizan en caminos metabólicos cuya velocidad está controlada por enzimas que, en su actividad (o cantidad), responden a la acumulación del producto final.

Si bien el ejemplo se refiere específicamente a los caminos metabólicos, tal como veremos a continuación tiene una aplicación más general.



## 2. Los ejes de mi carreta<sup>8</sup> (o cómo funcionan el sistema y el eje hormonal)



Como ya lo habíamos adelantado, en el eje hormonal contamos con órganos, tejidos, mediadores químicos y un camino de circulación para poner en contacto lugares alejados entre sí.

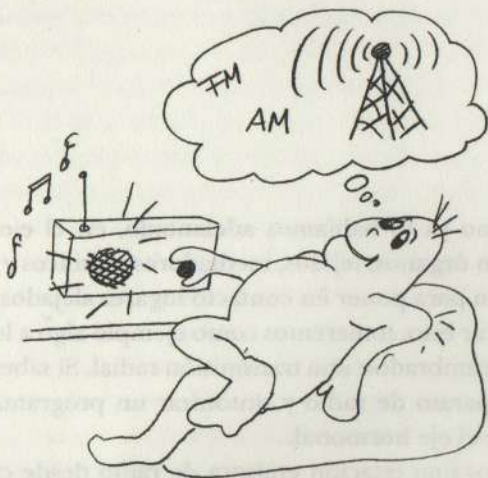
Para explicar esto, tomaremos como ejemplo algo a lo que todos estamos acostumbrados: una transmisión radial. Si saben cómo encender un aparato de radio y sintonizar un programa, ya saben mucho sobre el eje hormonal.

Imaginemos una estación emisora de radio desde cuya antena se emiten ondas de diversa frecuencia. Todas viajan a través de la atmósfera y llegan a nuestros hogares donde tenemos el aparato de radio encendido para escuchar nuestro programa favorito. Esas ondas llegan a la antena del receptor como perturbaciones del aire y así son recibidas. Con el dial uno elige la estación (frecuencia) que desea escuchar. Por este medio discriminamos, de entre todas las frecuencias que llegan a nuestro aparato, cuál es la que queremos. Pero el aparato de radio no puede manejar estas ondas así como vienen y tiene que convertirlas en pulsos eléctricos, proceso que se denomina transducción de la señal. Una vez convertida esta información atmosférica en pulsos eléctricos (mediante los transistores, capacitores, resistencias, circuitos y demás), la señal es amplificada y sale por los parlantes en la forma de música o palabras. Se ha generado un eje de transmisión de información desde

<sup>8</sup> "Porque no engraso los ejes [...] me llaman abandonao" (Atahualpa Yupanqui), aunque aquí lo que suenan son las hormonas.



la estación emisora de las señales radiales hasta nuestro oído, que percibe el resultado como la canción o la charla que queríamos escuchar.



¿Cómo se compara esto con un eje de transmisión de señales hormonales? Veamos la similitud con lo que acabamos de describir.

El equivalente a la estación emisora de las señales radiales es la llamada glándula endocrina. Ante un estímulo apropiado, este conjunto organizado de células especializadas (por ejemplo, la glándula hipófisis) sintetiza (forma) y secreta (libera a la circulación) un conjunto de hormonas. Estas hormonas son vertidas a un medio de propagación, que en el caso de nuestro cuerpo es la sangre, que las hará viajar a distancias enormes comparadas con el tamaño de estas moléculas. La radio es la célula que va a responder ante el estímulo hormonal, desencadenando una respuesta que equivale al programa que escuchamos. Al igual que con la radio, a esta célula llega una gran variedad de señales (frecuencias) pero solamente una o una pocas son reconocidas. Tal como la radio utiliza un dial para seleccionar la frecuencia deseada, la célula tiene su propio selector, una molécula a la que se conoce como receptor.

Esta reconoce la hormona adecuada y, discriminando entre todas las demás, responde a su información. Según nuestra analogía, esa hormona, viajando por la sangre junto con todas las otras, alcanza a "tocar" casi todas las células de nuestro organismo y, sin embargo, sólo las que estén "sintonizadas" para reconocerla (o sea, que tengan el receptor adecuado) podrán responder a su estímulo. Tal como sucede con las ondas sonoras, la célula muchas veces no deja pasar a la hormona que, por sus características moleculares (físicoquímicas), no puede atravesar la membrana plasmática, esa barrera primordial de toda célula, y, por lo tanto, queda retenida por el receptor en ese lugar. Para que la célula pueda responder al estímulo hormonal deberá ponerse en funcionamiento un sistema de transducción de esa señal que, al igual que el conjunto de transistores, capacitores y demás, la convierta en algo que nuestra célula pueda utilizar. A nuestra radio, la célula, la llamaremos blanco o efectora debido a que posee la capacidad tanto de reconocer como de responder a la acción hormonal.

Este sistema de señalización intracelular no es más que un conjunto de moléculas (ahora del lado de adentro de la célula) que, modificando actividades enzimáticas y distribuyéndose entre diversos compartimientos intracelulares, irán desencadenando las respuestas que, al final, darán como resultado lo que se conoce como respuesta fisiológica. Esta equivale al programa de radio que logramos escuchar luego de sintonizar la frecuencia deseada.

Ahora bien, si este eje de señalización hormonal terminara con la respuesta fisiológica de la célula blanco o efectora al estímulo hormonal, sería un sistema que, una vez estimulado, no tendría forma de finalizar la respuesta, salvo que algo le impida a la hormona llegar a su receptor celular.

Entonces, en nuestro eje de estimulación hormonal necesariamente debe haber algún tipo de regulación que finalice la respuesta para llevarla a valores anteriores al efecto hormonal. Esto es la retroalimentación negativa y consiste en que la respuesta final del eje, de alguna manera que puede ser a través de la síntesis y secreción de una nueva hormona u otra biomolécula, retorne al sitio



de origen de la señal (estación emisora o glándula de secreción endocrina) para indicar que la síntesis y/o liberación de esa señal debe terminar o reducirse. Cerrado este circuito, el balance entre las secreciones de la glándula endocrina primaria y la respuesta final de la célula efectora es lo que controla (por un proceso *homeostático*, como ya vimos) la actividad de ese eje.

La pregunta que podríamos hacernos, y con razón, es: ¿dónde encontramos esta retroalimentación (que puede ser tanto positiva como negativa) en el caso del aparato de radio? Y la respuesta es: cada vez que alguien llama a la estación para solicitar una canción dentro de los 40 Principales (no hay intención de publicidad gratuita aquí, además de que el autor escucha otra emisora...). Como ven, la vida nos depara muchas sorpresas y el sistema hormonal es una de ellas.

### ¿Cómo actúa molecularmente una hormona?

Para poder comprender las diferencias y similitudes que existen entre los múltiples sistemas hormonales vamos a tener que definir ciertas características de los diversos actores en el drama de la señalización hormonal.

Así como muchas veces nos referimos a ciertas personas como "grasas"<sup>9</sup> y "finas", e intentamos describir ciertas características que generalmente tienen que ver con actitudes, maneras de vestir o comportarse, también podemos catalogar de manera más acertada a las distintas moléculas y, en el caso de las hormonas, agruparlas en dos grandes categorías: las liposolubles (o grasas) y las hidrofílicas (o finas). Estas características fisicoquímicas las condicionan

<sup>9</sup> Juego de palabras usado por el autor entre el término "grasa" referido a los lípidos y su acepción coloquial como calificativo despectivo, utilizada en la Argentina y Uruguay para describir a una persona de hábitos y preferencias vulgares.

para que se movilizan y actúen de manera bastante definida (por lo menos es lo que creíamos hasta hace unos años).

Comencemos con las hidrofílicas, que son las que se adecuan mejor a nuestro modelo del aparato de radio. Estas moléculas son polipéptidos, proteínas o derivados de aminoácidos que por sus condiciones hidrofílicas se disuelven bien en el agua de la sangre y pueden viajar libremente por el sistema circulatorio. Pero al llegar a la membrana plasmática, que limita toda célula, se encuentran con una barrera bastante infranqueable. Esa membrana (una doble capa de lípidos que rodea las células, interrumpida aquí y allá con proteínas) es en esencia muy poco polar. Esto es un problema para aquellas hormonas que se sienten muy "felices" disueltas en el medio acuoso polar y que, termodinámicamente, no pueden atravesar esta membrana de manera fácil. Tal como sucede con las ondas sonoras que llegan a la antena de nuestro aparato de radio, por sí solas no son capaces de desencadenar una respuesta intracelular, dado que deben quedarse "del lado de afuera", como quien no tiene la entrada adecuada para participar de la función y espera que alguien le cuente lo que está pasando dentro de la sala.

Entonces, para que la célula se entere de que alguien quiere participar de la función es necesario que se ponga en marcha algún sistema que, activado por la presencia de la hormona hidrofílica en "la puerta de entrada" (membrana plasmática), indique en el interior que "la función debe continuar".

Hacia fines del siglo XIX, un farmacólogo alemán, Paul Ehrlich, mientras estudiaba fármacos que curasen la sífilis<sup>10</sup> acuñó la frase "*Corpora non agunt nisi fixata*", que puede traducirse como "el cuerpo no responde a menos que se lo toque". Esto inició la

<sup>10</sup> Ehrlich encontró la molécula llamada "salvarsán", derivada del arsénico, que le trajo bastantes dolores de cabeza en lugar del justo reconocimiento científico que merecía. Edward G. Robinson lo personificó en la película *La bala mágica*, cuyo título alude a la idea de contar con fármacos específicos que, dirigidos hacia el blanco adecuado, destruyan el agente patógeno sin dañar la célula sana.



era del estudio de las interacciones entre moléculas con actividad biológica puesto que se parte de la idea de que siempre que haya una respuesta asociada a la acción de un fármaco necesariamente debió existir una interacción previa. Podemos agregar lo siguiente: siempre que exista una interacción entre dos moléculas algo en ellas va a cambiar de forma. Esto no es otra cosa que reconocer el carácter flexible de las moléculas biológicas y el cambio que sufren al modificarse su entorno por la presencia de otra molécula interactuante.

Lo que nos lleva a otra frase fundamental que, si bien no se pronunció en un contexto biológico, tiene una importancia radical en el estudio de cualquier sistema celular. Fue pronunciada por José Ortega y Gasset en su definición del individuo y es: "Yo soy yo y mis circunstancias". ¿Cómo la utilizamos en el contexto biológico?

Los objetos biológicos no se encuentran aislados en el vacío sino que se integran en un entorno que los modifica y que, a su vez, es modificado por el objeto en una relación de ida y vuelta (biunívoca). Un ejemplo clave es el de mellizos univitelinos (gemelos idénticos) que, aun cuando comparten el material genético, al encontrarse en ambientes diferentes responden de manera distinta ante un mismo estímulo. Entonces, si estudiamos el plegamiento de una proteína en distintos ambientes, el resultado será diferente aunque la secuencia de aminoácidos sea la misma (véase el Apéndice).

Volviendo a nuestro caso, para la hormona no es lo mismo estar en su sitio de producción (glándula endócrina) que en el medio de propagación (sangre) o encontrarse con el receptor celular. En cada ambiente distinto, adquirirá una conformación espacial diferente. Este cambio conformacional obviamente se produce en ambos participantes de la dupla interactuante porque para cada uno el ambiente se habrá modificado.

Por lo tanto, siempre que estudiemos un objeto biológico ("yo") deberemos tener en cuenta el entorno en que actúa ("circunstancias").

Entonces, vayamos armando el camino de señalización hormonal para esta molécula hidrofílica. La glándula endocrina (por

ejemplo la hipófisis, el páncreas endocrino, etc.), ante algún estímulo que puede ser la longitud del período luz-oscuridad, un susurro, un ascenso brusco en los niveles de glucosa, etc., sintetiza y secreta hormonas. (La variedad hormonal dependerá de la glándula en cuestión y del tipo molecular. Si tomamos la hipófisis, las hormonas son proteicas y se llaman luteinizante, folículo estimulante, de crecimiento, prolactina, ACTH, TSH; o son polipeptídicas y se denominan ocitocina y vasopresina. Si consideramos el páncreas, tenemos los ejemplos típicos de la insulina y el glucagón.) Estas hormonas viajarán por la sangre (en el caso de nuestro organismo) y, por su carácter hidrofílico ("amante del agua"), se disolverán fácilmente en el medio sanguíneo. Se desplazarán tocando prácticamente cada una de las células que irriga el sistema circulatorio, pero no todas serán capaces de responder a ellas. Sólo aquellas que posean un receptor en membrana capaz de reconocer por complementariedad de estructura la hormona correspondiente serán células efectoras o blanco.

Imaginen que estos receptores deben ser capaces de "atrapar" a la hormona complementaria que está viajando en una concentración muy baja y a mucha velocidad, lo cual indica que la "avidez" por atraer la molécula hormonal debe ser bastante alta. A esto se lo conoce como afinidad, y consiste en la concentración de complejo hormona-receptor que se forma, relativa a las concentraciones de hormona y receptor disponibles. En términos matemáticos:

$$K_a \text{ (constante de afinidad)} = \frac{[HR]}{[H][R]}$$

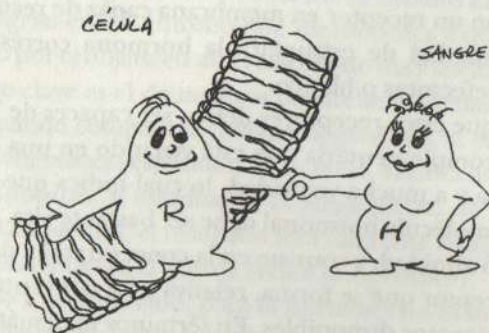
donde [H] indica concentraciones y H representa a la hormona libre, R representa al receptor libre y HR al complejo.

Para que tengan una idea aproximada de la "avidez" de nuestros receptores hormonales, un investigador muy importante en este tema, el Dr. Bert O' Malley, dijo: "Si nuestras papilas gustativas tuviesen tanta sensibilidad para lo dulce como nuestros receptores



tienen afinidad por su hormona, deberíamos ser capaces de reconocer como 'muy dulce' una cucharada de azúcar disuelta en una pileta de natación". Impresionante, ¿verdad?

Volvamos a nuestra hormona, que a esta altura acaba de llegar a la célula efectora. En la superficie celular se encuentra con su receptor y se ancla allí. Esto se denomina interacción. Como dos entidades complementarias, hormona y receptor comienzan un baile de "apareamiento" en el que se van ajustando poco a poco hasta alcanzar el "clímax" de interacción en el que la energía con que se unen es la ideal para que las conformaciones espaciales de ambos sean las adecuadas. Por supuesto que, dado que las circunstancias se modificaron para cada una de las moléculas, en consecuencia habrá una respuesta.



Como este "tango de interacción" se produjo en el seno de la membrana plasmática generalmente hace falta que esté presente una molécula transdutora que reconozca este cambio en la molécula receptora y lo transmita hacia el interior de la célula. Un poco más adelante veremos diversos ejemplos; por ahora, basta con saber que no todo termina en ese apareamiento bimolecular hormona-receptor en la membrana, sino que se continúa en el "cuerpo" mismo de la célula efectora.

Este sistema de transducción, que analizaremos en detalle en otro capítulo, genera cambios en las concentraciones de otras mo-

léculas y establece lo que se conoce como cascada de amplificación de señales, en la que cada uno de esos compuestos modifica (en su mayoría) actividades enzimáticas y, por las características propias de las enzimas, la señalización se va haciendo cada vez mayor, de manera que al final de ese camino podemos tener, por cada molécula de hormona que interactúa con un receptor, millones de moléculas de producto final que en muchos casos darán una respuesta fisiológica.

A estos sistemas de señalización intracelulares se los conoce como segundos mensajeros considerando que el primer mensajero es la hormona. Sin embargo, esto no es necesariamente cierto. Otras moléculas son capaces de generar una respuesta similar a la de las hormonas (por ejemplo, algunos anticuerpos en enfermedades autoinmunes).

El hecho de que una molécula no relacionada con la hormona pueda desencadenar la misma respuesta lleva a plantear que, en realidad, el primer mensajero es el receptor —y no la hormona— y que cualquier molécula o modificación en las "circunstancias" que rodean al receptor que pueda provocar un cambio conformacional similar al que produciría la hormona generará también la misma respuesta final.

Esto implica que, una vez que el sistema intracelular de señalización se pone en funcionamiento, la respuesta aparecerá, más allá de qué sea lo que haya "tocado" al receptor, siempre que "eso" logre provocarle un cambio adecuado en su conformación.

Ahora, ¿qué pasa con las hormonas más "grasas"? Estas son lipofílicas ("amantes de los lípidos") y poseen un mecanismo de acción completamente distinto (o por lo menos eso es lo que se creía hasta hace unos años...).

Dentro de este grupo se encuentran las hormonas esteroideas (derivadas del colesterol), como por ejemplo los andrógenos (hormonas masculinas: testosterona y sus precursores o derivados, como la dihidrotestosterona, de la que diremos algunas cositas más adelante), los estrógenos (hormonas femeninas: estradiol, estrona y estriol), los progestágenos (también considerados hormonas fe-



meninas, como la progesterona) y los corticoides (glucocorticoides, como el cortisol, y derivados y mineralocorticoides como la aldosterona).<sup>11</sup> También, aunque no deriven del colesterol, otras hormonas comparten el mecanismo de acción clásico de las lipofílicas (como vamos a denominarlo a partir de ahora), por ejemplo las hormonas tiroideas (tiroxina o T4 y triiodotironina o T3), el ácido retinoico (derivado de los carotenos de la dieta y una de las formas activas de la vitamina A) y las temidas dioxinas, entre otros tóxicos ambientales.

Estas hormonas, una vez sintetizadas y secretadas en la circulación por las glándulas endocrinas correspondientes (por ejemplo, el testículo para los andrógenos, los ovarios para los estrógenos y las adrenales para los corticoides, por mencionar los más representativos), no se sienten demasiado cómodas en un medio tan polar como la sangre y deben "agarrarse" da alguna "tabla" para poder transportarse hasta la célula efectora o blanco de su acción. Estas "tablas" son las llamadas proteínas transportadoras, que pueden ser específicas de cada hormona o tan genéricas como la albúmina (proteína mayoritaria en nuestra sangre). Interactuando con estas proteínas, las hormonas lipofílicas se recubren de cierta "capa de polaridad" que les permite movilizarse en ese ambiente tan poco propicio para su disolución.

Así llegan a la membrana plasmática de las células y, dado que la unión a estas proteínas transportadoras no es covalente (es decir, el tipo de unión interatómica más fuerte y que requiere una cantidad de energía considerable para su ruptura) sino más débil (se trata de interacciones hidrofóbicas, a veces a través de puentes de hidrógeno o dipolos), una pequeña proporción de las hormonas queda libre y puede atravesar la membrana celular. Recordemos que esta es, básicamente, una doble capa de lípidos, lo que genera

11 Esta enumeración responde a ejemplos que encontramos en los humanos; sin embargo, en otros animales estas actividades también pueden encontrarse en moléculas ligeramente diferentes, pero excede el objeto de este libro incluir todas las posibles hormonas y sus vías de síntesis.

un ambiente no polar muy apropiado para que la hormona, lipofílica, lo atravesase por difusión simple sin mayores inconvenientes.

Dado que esta hormona puede ingresar sin problema dentro de la célula, no necesita de ese sistema de transducción de la señal para hacerla compatible con la maquinaria endógena que generará la respuesta fisiológica. Es decir, en este mecanismo clásico no contamos con segundos mensajeros.

### Pero entonces, ¿cómo se genera la respuesta?

Una mente inquisitiva, como seguramente será la de los lectores de este libro, se preguntará de inmediato: "un momento, si las hormonas lipofílicas pueden atravesar libremente la membrana plasmática de las células e ingresar a todas las células que estén en contacto con la circulación sanguínea, ¿entonces todas las células son blanco para estas hormonas?".

Excelente pregunta, si es que a alguien se le ocurrió... La respuesta, tal como se imaginarán, es no.

¿Qué convierte a una célula en efectora y a otra no? La presencia de receptores intracelulares en la célula blanco y la ausencia de estos en las demás.

Una vez que la hormona ingresó a la célula efectora, en el citoplasma o en el núcleo encontrará una molécula de receptor esperándola. Esta molécula es una proteína que pertenece a las llamadas globulares (por su forma esferoide en el espacio) y que presenta varios sitios de interacción (bolsillos o hendiduras) en los que pueden encajar otras moléculas, ente ellas la propia hormona.

En este punto, la interacción entre la hormona lipofílica y su receptor no es diferente de la que vimos para las hidrofílicas. Ambas moléculas se entrelazarán en ese "tango conformacional", conformándose y complementándose hasta llegar al clímax estérico<sup>12</sup>

12 ¡No confundir con esotérico! Estérico se refiere a la conformación de las moléculas en el espacio.



que habilite la respuesta. Tratándose de una hormona derivada del colesterol o de alguna de las otras que ya mencionamos, su capacidad de contornearse en el espacio está mucho más limitada que para las hidrofílicas (aunque no todas: la adrenalina no es precisamente Michael Jackson, que en paz descanse), que pueden adoptar muchas más conformaciones espaciales debido a su flexibilidad. Pero a cada una le basta con lo que puede hacer y, así, la historia continúa.

Dijimos que este receptor podía encontrarse en el citoplasma o en el núcleo celular. Dependiendo de las hormonas puede estar en uno, en otro o en ambos compartimientos. Pero, sea cual fuere su ubicación, la hormona lo encontrará e interactuará con el receptor. Mencionamos también varios bolsillos de interacción pero... si para la unión con la hormona basta uno solo, ¿para qué sirven los demás? En total podemos contar 4 ó 5 de estos lugares o dominios de interacción. El primero ya lo ocupó la hormona y es el dominio de interacción con el ligando (*Hormone Binding Domain*, HBD por su sigla en inglés). Si sabemos que el destino final de este complejo hormona-receptor es el ADN (¿creían que esta molécula tan famosa no iba a estar involucrada?), un segundo dominio será el de la interacción entre el complejo hormona-receptor y el ADN.

Seguramente los suspicaces lectores de este libro pensarán: “Un momento, si la molécula receptora posee un dominio de interacción con el ADN y la célula siempre tiene ADN, ¿para qué necesita a la hormona si puede interactuar directamente con él?”. A menos que esté unida a la hormona, este dominio no posee la disposición espacial adecuada como para interactuar con el ADN (aunque, en esta obstinación celular de complicarnos las cosas, no siempre sea cierto... ya lo veremos más adelante) y mucho menos si el receptor se encuentra en el citoplasma y necesita atravesar la membrana nuclear. Esta capacidad de interacción, resultado de un cambio conformacional, la adquiere luego de su “tango” con la hormona.

Muchas veces el sitio de reconocimiento por el ADN (*DNA Binding Domain*, DBD) no se encuentra disponible porque está enmas-



carado por otra/s proteína/s que impiden su unión, las llamadas proteínas de shock térmico (*Heat Shock Proteins*, HSP), que reciben su nombre porque fueron descubiertas en bacterias que, al ser sometidas a un cambio brusco de temperatura (una suerte de sauna microbiano), respondían sintetizando estas proteínas. Más tarde se descubrió que poseían acciones mucho más específicas. Cuando esto ocurre la hormona, al interactuar con su receptor, le impartirá un cambio de conformación espacial que llevará al des-enmascaramiento del sitio de unión al ADN luego de la separación de las HSP.

Todo esto nos conduce a descubrir cuáles son los otros dos o tres dominios que restan en la molécula del receptor para hormonas lipofílicas. Resulta ser que el sitio en que este complejo hormona-receptor interactuará con el ADN es una secuencia de nucleótidos (unidades constitutivas de los ácidos nucleicos) con una disposición muy característica. Como todos saben, la molécula de ADN consiste en dos cadenas polinucleotídicas (poli significa "mucho"; en este caso, muchos nucleótidos que están unidos para formar una secuencia larga, el ácido nucleico) entrelazadas que forman una hélice (la famosa doble hélice de Watson y Crick), que se mantiene unida por los llamados puentes de hidrógeno entre las bases nitrogenadas de los nucleótidos. Estas uniones entre pares muy bien definidos y constantes se establecen de manera universal (por lo menos si consideramos a nuestro universo como la Tierra conocida, ¡vaya uno a saber si en algún otro planeta existe alguna forma alternativa o alguna molécula de ADN basada en silicio en lugar de carbono!, aunque no parezca muy probable, a juzgar por la película *Avatar*). Bien, en este caso siempre a una adenina se le opondrá una timina en la otra cadena y una citosina se complementará con una guanina en la cadena opuesta. Esta es la famosa regla nemotécnica Aníbal Troilo/Carlos Gardel que a los viejitos, como el autor de este libro, nos enseñaban nuestros profesores para que el concepto de complementariedad estricta entre las bases nos quedara bien clarito. (Hoy en día podemos cambiarla por las figuras que los lectores prefieran.)



Esta secuencia de bases nitrogenadas es lo que nos identifica con nuestra "huella digital" de ADN, que tanto sirve a nuestros amigos de las variadas CSI (Crime Scene Investigation, aunque la mejor sea la de Las Vegas... ¡ah, Catherine...!) y que se dispone de una manera muy interesante en el caso de la interacción con los complejos hormona-receptor. Los elementos respondedores a hormona (*Hormone Responsive Elements*, HRE) para las hormonas tiroideas se ubican en una secuencia de seis bases específicas, seguidas por tres cualesquiera, y otras seis específicas, pero dispuestas en forma de palíndromo ("capicúa") cuando uno mira la cadena complementaria. En el caso de las hormonas tiroideas, estos HRE consisten en secuencias de seis bases específicas separadas por un número variable de bases que se repiten en la misma dirección en la misma cadena, es decir, son repeticiones directas.

De modo que el reconocimiento de estas secuencias se dará sobre ambas cadenas de ADN, lo que para una sola molécula receptora puede representar un inconveniente estérico que logra resolver juntándose con otro receptor, en otras palabras, formando un dímero. He aquí el tercer dominio o dominio de dimerización (*Dimerization Binding Domain*, DBD, y sí, igual que el dominio de unión al ADN, muchas veces siglas iguales identifican cosas diferentes... para agregarle más sabor al mundo molecular).

Entonces, una vez que la hormona ingresó en el interior celular e interactuó con su receptor, este complejo se dimeriza y está listo para unirse a los sitios de reconocimiento o elementos respondedores del ADN nuclear. Esta interacción es la que le confiere especificidad en la célula blanco, dado que tiene que tener el receptor correspondiente y el sitio respondedor en su molécula de ADN.

Pero todavía nos faltan un par de dominios en el receptor. Para esto necesitamos conocer un poco más en detalle cómo funciona el proceso de transcripción de genes.

En células eucariotas, el material genético está dividido en porciones que aportan estabilidad, otras que actúan regulando y otras que son las responsables de contener la información génica que



finalmente dará por resultado la síntesis de proteínas, péptidos u otras moléculas de ácidos nucleicos, como son los de transferencia (necesarios para la síntesis proteica) o los ribosomales (necesarios para el ensamblaje de los ribosomas y la actividad de síntesis de péptidos). En el caso de los genes (ahora llamados unidades transcripcionales), para que la enzima encargada de la transcripción (copia de la información contenida en una cadena de ADN en una molécula de ARN, ácido ribonucleico) pueda encontrar la unidad transcripcional para copiar, previamente los factores de transcripción (proteínas especializadas) deben unirse a secuencias llamadas "promotores", que, en general, se encuentran hacia "arriba" de donde deberá comenzar a transcribir la ARN polimerasa. Estos factores pueden estar en todas las células (basales) y son los encargados del reconocimiento de los genes de mantenimiento o constitutivos, es decir, aquellos que son expresados en forma más o menos permanente en todas las células. Por el contrario, otros factores serán más específicos y los encontraremos solamente en algunas células. En este caso, reconocerán genes que suelen ponerse en funcionamiento ante alguna señal, por ejemplo hormonal, y se denominan inducibles. Sin señal no habrá expresión de estos genes o, como mucho, se expresarán a un nivel mínimo. Precisamente lo que diferencia una célula de otra no es su ADN sino la variedad de factores de transcripción que serán, en definitiva, los que seleccionen qué genes se expresan. El receptor hormonal, al reconocer estas secuencias HRE específicas en el ADN, actúa como un factor de transcripción que, además, puede interactuar con otros componentes proteicos que regulan (en forma positiva o negativa) la expresión de los genes (coactivadores o correpresores de la expresión génica). Aquí aparece el cuarto dominio, el de transactivación (*Activation domain*, conocido en inglés como AF). Este dominio puede ser constitutivo o independiente de ligando (*ligand-independent activation domain*, AF-1), y en este caso unirá los factores de transactivación aunque no esté presente la hormona, o inducible por unión al ligando (*ligand-dependent activation domain*, AF-2), que adquirirá su capacidad de unirse a los factores protei-



cos luego de interactuar con la hormona. Algunos receptores pueden tener ambos.

Hemos encontrado ya los cuatro (o cinco) dominios de la proteína receptora para hormonas lipofílicas. Repasemos: esta proteína es la encargada de mediar en el mecanismo de acción clásico, es decir que utiliza receptores intracelulares y va a modificar directamente la expresión de genes en el ADN celular. Por esto se lo conoce también como mecanismo genómico de acción de hormonas liposolubles.

Entonces, hasta aquí hemos visto dos formas muy diferentes para que una hormona ejerza un efecto sobre una célula: por un lado, interactuando con un receptor ubicado en la membrana plasmática y desencadenando una cascada de segundos mensajeros intracelulares y, por otro, atravesando la membrana celular e interactuando con receptores intracelulares (citoplasmáticos o nucleares) para dirigirse como complejo hormona-receptor hacia el ADN donde regulará la expresión de genes (en forma positiva o negativa).

El primer modelo se ajusta a aquellas hormonas que, por un problema termodinámico de polaridad, no pueden atravesar la membrana plasmática, mientras que el segundo sirve para aquellas que no tienen problemas de solubilidad en la membrana celular y viajan en forma directa hacia el interior de la célula. ¿Qué tienen en común ambos mecanismos?

Si definimos, a la luz de lo explicado hasta ahora, qué es un receptor, veremos que es un elemento común para ambos modelos. Es una macromolécula (proteína) capaz de unirse (interacción) a una sustancia biológicamente activa (hormona, en nuestro caso) produciendo como resultado una respuesta fisiológica.

Teniendo en cuenta que el ligando puede ser muy variado, desde la hormona hidrofílica a la lipofílica, esta definición se adapta perfectamente a ambos modelos. Muy variada también será la respuesta porque dependerá de la maquinaria intracelular que posea la célula efectora de la acción hormonal.

Por eso, unas células generarán andrógenos, otras estrógenos y otras corticoides o algunas responderán a la acción hormonal

multiplicándose o, tal vez, muriendo, como es el caso de las células del sistema inmune en el timo (la "molleja cara"), que mueren ante la presencia de glucocorticoides en una etapa temprana de nuestra vida.

### Sistemas de segundos mensajeros

Como si la variedad de receptores, ligando y células no fuese suficiente como para complicarnos la existencia, además debemos sumarles la enorme multiplicidad de los sistemas de señalización intracelulares y la exasperante intercomunicación entre estos, incluso dentro de una misma célula.

Dado que este libro no pretende sustituir uno de Bioquímica, no vamos a profundizar en cada uno de los posibles caminos de señalización sino que vamos a centrarnos en un par de los clásicos y algunos más.

Comencemos por determinar las condiciones que deben cumplirse para que cualquier molécula que se precie pueda ser considerada segundo mensajero de una acción hormonal: 1) tiene que localizarse en la misma célula sobre la que actuará la hormona, 2) su concentración debe variar en respuesta a la acción hormonal (presten atención: no hablamos de aumentar sino variar, dado que la célula detecta cambios en más o en menos con respecto a valores que podríamos llamar homeostáticos), 3) este cambio con respecto a los valores de contralor debe ocurrir después de la interacción entre la hormona y su receptor, 4) si en ausencia del estímulo hormonal se provoca en forma artificial la misma variación que hubiese generado la hormona en la concentración del segundo mensajero, debería observarse la misma respuesta, y 5) si en presencia de la hormona se impidiese el cambio en la concentración de este segundo mensajero, también se debería impedir la respuesta hormonal o, por lo menos, reducirla significativamente. Fijense ahora que hablamos de reducirla porque puede suceder que, en el mecanismo de acción hormo-



nal, haya varios caminos en funcionamiento y que el bloqueo de uno no haga desaparecer por completo la respuesta dado que el otro sigue funcional. Estos son los criterios básicos que deben cumplirse para que la molécula en cuestión pueda considerarse segundo mensajero en la acción de alguna hormona o sustancia biológicamente activa.

### Un ejemplo concreto

Tomemos como ejemplo la acción de la hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) sobre el testículo. Esta hormona proteica, y por lo tanto de las consideradas hidrofílicas, se sintetiza en la hipófisis anterior y es secretada en la circulación sanguínea. Por su polaridad, viaja disuelta en la sangre hasta que alcanza su órgano o tejido blanco, el testículo. Si uno hiciese un corte transversal a un testículo (y aquí gran parte de los lectores pondrá cara de dolor), se encontraría con varios tipos celulares y con los llamados túbulos seminíferos, que es donde se forman y de donde salen los espermatozoides. Entre estos túbulos (cuyas células más representativas son las de Sertoli) encontramos otras células (llamadas intersticiales) entre las que se destacan las de Leydig que, por acción de la hormona luteinizante, sintetizan testosterona (andrógenos). En la membrana de estas células se encuentran unas proteínas integrales, que atraviesan esta membrana siete veces y tienen una cola extracelular y otra intracelular o citoplasmática: los receptores de la hormona luteinizante.

Debido a la polaridad de la LH, cuando esta alcanza a su receptor no puede atravesar la membrana celular, por lo que la interacción ocurre en la cara externa de esta membrana plasmática. Pero, tal como se mencionó antes, esa unión lleva al cambio en la conformación del receptor en el seno de la membrana, hecho que se transmite a lo largo de la cadena polipeptídica de la proteína. A partir de este momento se pone en funcionamiento el sistema transductor (¿se acuerdan del aparato de radio?). Como la mem-

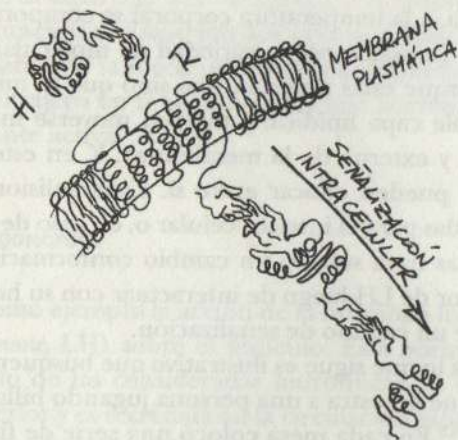
brana plasmática es una doble capa lipídica que tiene proteínas inmersas en ella, a la temperatura corporal se comporta como un mosaico fluido (mosaico por la variedad de moléculas involucradas y fluido porque estas no están fijas sino que se mueven en el seno de la doble capa lipídica, y pueden moverse incluso entre la cara interna y externa de la membrana). Y, en este ir y venir, eventualmente pueden chocar entre sí. Estas colisiones pueden pasar inadvertidas para el interior celular o, en caso de que alguna de las moléculas haya sufrido un cambio conformacional, como nuestro receptor de LH luego de interactuar con su hormona, ser el comienzo de un camino de señalización.

¿Cómo? Para lo que sigue es ilustrativo que busquen en YouTube este video que muestra a una persona jugando billar en cuatro mesas a la vez.<sup>13</sup> En cada mesa colocó una serie de fichas de dominó en disposiciones muy diferentes y, al final de cada hilera, una bola de billar. Cada mesa está conectada con las otras por medio de una tablita que tiene una bola en un extremo. Cuando se golpea una sola bola, esta a su vez mueve una ficha de dominó y provoca una reacción en cadena que no solamente va empujando cada una de las bolas hacia el agujero correspondiente sino que, además, impulsa a la bola que se encuentra sobre la tablita a moverse hacia la mesa siguiente, con lo que ahora se amplifica la señal en una "célula" distinta. Y esto continúa en cada mesa hasta completar las cuatro. Todas las bolas terminan en sus correspondientes bolsillos y todas las fichas de dominó quedan derribadas por el impulso.

Esta es una de las demostraciones más claras de un camino de señalización donde no sólo se produce la propagación de la primera señal de manera intracelular (cada mesa individualmente) sino que, además, se da una señalización, paracrina que, saliendo de una célula, impacta sobre la vecina y propaga la señal.

<sup>13</sup> <http://www.youtube.com/watch?v=PgQasJVdN7E>.





### La fosfodiesterasa al estrellato

Entre los múltiples caminos que puede seguir la señal dentro de la célula una vez que se produjo la interacción hormona-receptor encontramos uno que últimamente ha generado bastante revuelo. Ciertas señales provocan la activación de un sistema que utiliza como segundo mensajero a una molécula llamada GMP cíclico (GMPc para los amigos) y en el camino hay una enzima llamada fosfodiesterasa. Esta última se volvió famosa cuando se estudiaron las funciones de una molécula gaseosa, el óxido nítrico, como mediador hormonal.

Esta molécula, que forma parte de los llamados radicales libres o especies reactivas de oxígeno, para evitar toda asociación a partido político alguno, fue molécula del año en la tapa de revistas científicas muy importantes (como si fuesen las *Playboy* de los científicos) porque era la primera vez que se asociaba un gas de vida muy corta con la actividad de las hormonas.

El óxido nítrico es un relajante muscular y, en tanto tal, actúa sobre los vasos sanguíneos. Realiza esta actividad modificando la

funcionalidad de las enzimas guanilato ciclasas, que toman GTP (Guanosina trifosfato) y lo convierten en GMPc (Guanosina monofosfato cíclico) al hacerlas interactuar con una porción de estas enzimas, que es un grupo hemo- (¿recuerdan la hemoglobina?). A su vez, el GMPc es roto (degradado) por las fosfodiesterasas.

Luego de analizar el metabolismo de este GMPc se encontró que al inhibir una de las enzimas que lo degradan, llamada fosfodiesterasa V, se producía el incremento en la erección del pene como efecto colateral. De aquí al Viagra hubo un pequeño paso y el óxido nítrico pasó a ser la molécula del año, ahora sí más en sintonía con *Playboy* que con los datos científicos de acción hormonal.

Podemos acotar un chiste con respecto a esto: un viejito está internado en un hospital y su nieto va a visitarlo todas las noches, se queda a su lado hasta que termina de cenar, lo saluda y se va. Al nieto le extraña que cada noche, con la cena, le sirvan un postre de chocolate y una pastilla de Viagra. Intrigado, una noche le pregunta a la enfermera:

–Disculpe que la moleste. Cada noche me quedo acompañando a mi abuelo y veo que siempre le sirven un postre de chocolate y una pastilla de Viagra. ¿Podría decirme por qué?

–Ningún problema –le responde ella–: el postre de chocolate siempre lo incluimos en su dieta porque sabemos que le encanta. El pobrecito está tan mal que queremos darle todos los gustos que podamos.

Cuando la enfermera estaba por irse el nieto volvió a insistir:

–Señorita, disculpe. Entiendo lo del postre y realmente les agradezco lo que hacen por mi abuelo. Pero ¿y la pastilla de Viagra?

A lo que la enfermera contestó:

–Ah, ¿eso? Eso es para quedarnos tranquilas durante la noche, porque si se llega a dar vuelta en la cama no se va a caer.



Un verdadero cuento de salón, ¿verdad? Después de hablar tanto sobre los caminos de señalización, no viene mal descansar las neuronas con un poco de humor.

### Dime qué hormona tienes...

Ahora, continuemos con las acciones hormonales. Hasta el momento, pareciera que la acción hormonal es muy lineal: se sintetiza una hormona, viaja hacia el sitio de acción, dependiendo del tipo que sea genera una cascada de señalización o actúa directamente sobre el ADN y, entonces, se produce la respuesta fisiológica. Sin embargo, la hormona no siempre actúa tal como fue sintetizada; a veces se requiere un cambio o una metabolización previa a su acción, sobre todo en el caso de las hormonas esteroideas.

Como ejemplo de esto, tomemos la testosterona. Este andrógeno, tal como es sintetizado, tiene un efecto hormonal en muchos tejidos efectores. Sin embargo, algunas de las respuestas celulares a la testosterona requieren de la transformación previa de la testosterona a un compuesto más activo (más potente). Este compuesto es la dihidrotestosterona, que se produce como resultado de la acción de una enzima ( $5\alpha$ -reductasa) sobre la testosterona.

Si bien ambos esteroides se unen al mismo receptor intracelular, la presencia de esta enzima no se da en todos los tejidos. De hecho, en el desarrollo puberal la testosterona está más relacionada con la espermatogénesis, la diferenciación sexual y la regulación de la secreción de gonadotrofinas por la hipófisis, mientras que la dihidrotestosterona está involucrada en la virilización externa y en la madurez sexual.

Esto genera una complicación en aquellos casos en que la enzima no funciona muy bien. Un ejemplo muy claro: en una isla cercana a la República Dominicana existe un grupo humano en el que se practica la endogamia (unión entre parientes consanguíneos), la cual provoca un aumento en el riesgo de contraer enfermedades genéticas. Una de estas consiste en una inhibición

en la actividad de la  $5\alpha$ -reductasa (isoforma II), que se manifiesta de una manera muy peculiar. Los niños varones (XY) nacidos con esta deficiencia no presentan virilización externa y, por lo tanto, al no observarse genitales externos masculinos son criados como mujeres. Sin embargo, por razones aún no determinadas, al acercarse la pubertad se desinhibe esta isoforma enzimática y los hasta entonces niñas desarrollan pene, vello y abandonan la muñeca para agarrar la pelota de fútbol... Podemos imaginar también una visita *ad limina* a un psicólogo.<sup>14</sup>

Esto es sólo una pizca de sal para lo que viene a continuación...

Si refrescan la memoria sobre la acción clásica de las hormonas esteroideas, recordarán que el receptor poseía, al menos, cuatro dominios o zonas bien definidas desde un punto de vista estructural y funcional. Cada una de ellas debe estar en su conformación adecuada y ser capaz de modificarla, en función de su interacción con la hormona, para que pueda obtenerse una respuesta celular.

¿Qué pasaría si alguno de estos dominios no funcionara, por ejemplo debido a una mutación genética?

Imaginen la mujer más despampanante que conozcan (o deseen conocer). Imaginen ahora que se casan con ella (hay que tener mucha imaginación, ¿verdad?). Pasa el tiempo y resulta que no pueden tener bebés. Esa mujer nunca menstruó (ya hablaremos un poco más en detalle de esto cuando mencione los efectos hormonales en particular), y no lo mencionó porque le parecía inapropiado, o tal vez de repente se preocupa porque le aparece un bulto en la zona abdominal, un posible tumor, piensa, y decide consultar a su médico.

Ecografía mediante, deciden operarla para sacar el tumor y, en la mesa de operaciones (como en uno de los mejores capítulos de la serie *Dr. House*), los médicos se dan cuenta de que ese "tumor" no es otra cosa que un testículo. Le extraen sangre y deter-

14 Cuando no se conocía el mecanismo de este fenómeno se solía llamar a estos niños "doce huevas", porque hacia los 12 años de edad les bajaban los testículos.



minan que el cariotipo (es decir, la distribución en cromosomas agrupados por tamaño en pares) es masculino, es decir, XY. Sí, esa mujer despampanante resulta ser (genéticamente hablando) un varón.

¿Qué pasó? Esta enfermedad tiene un nombre, testículo feminizante, que puede prestarse a confusión porque hace pensar en un testículo que genera hormonas femeninas y, por lo tanto, "feminiza" al varón, cuando en realidad no es esto lo que sucede. Se la conoce como "resistencia periférica a los andrógenos" y una de sus causas puede ser la falta o la mutación en uno de los dominios del receptor de testosterona, por ejemplo, el responsable de la unión del complejo hormona-receptor a los HRE del ADN.

Aun teniendo hormonas masculinas, testosterona y sus receptores, algo falla: los receptores no son capaces de llevar hacia la respuesta final y, enfrentemos la realidad, si los varoncitos no reciben el estímulo hormonal de la testosterona en el momento de desarrollo adecuado, se desarrollarán como mujeres aunque sus genes indiquen lo contrario.

¿Cómo finaliza el cuento en la sala de operaciones? Generalmente se realiza una cirugía estética para terminar de formar una vagina de longitud normal, dado que generalmente presentan una "pseudo-vagina", y se le dice a la paciente que removieron el tumor y que, por desgracia, no va a poder tener hijos.

Así que fíjense bien a quién tienen al lado. O de lo contrario, en lugar de buscar a la más linda, sigan el consejo de Lou Costello (¿se acuerdan de la famosa pareja de cómicos Abbott y Costello? Si se acuerdan, seguramente tendrán un número de documento bastante bajo):

Bud Abbott le pregunta a Lou Costello:

—Si tuvieses que elegir para casarte entre una mujer despampanante y una fea, ¿a quién elegirías?

Costello contesta:

—A la más fea.

—¿Por qué? —pregunta Abbott.

—Porque la linda en algún momento podría abandonarme —contesta Costello.

—¡Pero eso también te puede pasar con la fea! —exclama Abbott.

—Sí, pero en ese caso no me importaría —remata Costello.

Ah, el razonamiento masculino... ¿Será también consecuencia de las hormonas?

### La revolución en el tratamiento de ciertas enfermedades

El conocimiento del mecanismo de acción de las hormonas y de la existencia de receptores hormonales revolucionó los tratamientos de muchos pacientes. Tomemos el cáncer mamario como ejemplo.

Antes de que se conociese la existencia de moléculas receptoras para las hormonas, las pacientes que consultaban por cáncer mamario podían sufrir la remoción de sus ovarios porque estos generan hormonas relacionadas con la actividad de la glándula mamaria. El razonamiento era el siguiente: si el tumor aparece en una glándula que depende de hormonas ováricas para su desarrollo y funcionalidad, es muy probable que también necesite estas hormonas para su progresión. Entonces, eliminando la fuente hormonal se le daba a la paciente una mejor oportunidad de que el tumor no volviera a aparecer.

Sin embargo, la experiencia indicaba que el 50% de esas pacientes volvía a tener un tumor. Cuando se pudo comenzar a estudiar los receptores hormonales, se decidió dividir a las pacientes entre las que eran "positivas para receptor" y las que eran "negativas para receptor" en la biopsia y análisis del tumor. Si la muestra extraída poseía receptores para el estradiol, entonces se consideraba que el tumor podía responder a hormonas y se indicaba una terapia hormonal, que podía consistir en la remoción de los ovarios o un tratamiento farmacológico (que apareció más tarde) con hormonas



sintéticas (tamoxifeno, por ejemplo), que “bloqueara” la acción del estrógeno natural. Pero resultó que, otra vez, casi el 50% de estas pacientes consideradas “positivas para el receptor” y candidatas a una terapia hormonal volvía a tener un tumor mamario.

¿Qué podía estar fallando? En realidad, la causa era el desconocimiento del mecanismo de acción hormonal. La sola presencia del receptor para una hormona no asegura que el tejido responda a esa molécula. Tal como vimos antes, además del receptor deben estar funcionalmente activos los caminos intracelulares de señalización incluyendo, en el caso de las hormonas esteroideas, la activación o inhibición de la expresión de genes específicos. Entonces, el eje de la pregunta pasó a ser: ¿cuál es la respuesta fisiológica en la glándula mamaria ante el estímulo del estradiol? Y una de las respuestas que se descubrió fue la síntesis del receptor de la progesterona. Sí, como consecuencia de la interacción de estradiol con sus receptores en la glándula mamaria, se fabrican nuevos receptores de progesterona.

A partir de entonces, el panorama cambió sustancialmente. En las pacientes con cáncer mamario se analiza no sólo la presencia o ausencia del receptor para estradiol sino también la del receptor para progesterona. Que ambos estén presentes en la muestra tumoral indica que el tejido podría responder a la terapia hormonal. En la actualidad se han agregado otros marcadores hormonales para asegurar mucho más la eficacia del tratamiento luego de la cirugía.

Evidentemente, el mejor y mayor conocimiento del mecanismo de acción hormonal permitió definir en forma más precisa el curso o tratamiento de muchas enfermedades con base endocrinológica, o con una etiología que, aun indirectamente, afectara algunos de los ejes hormonales.

### 3. Ejes hormonales

#### Ejemplos de actividad hormonal y sistemas... (para llegar a los granitos)

Empecemos, ahora sí, con los famosos ejes hormonales. En la base de nuestro cerebro tenemos una glándula llamada hipófisis o pituitaria, conocida como glándula “maestra” porque controla las funciones de otras glándulas endocrinas. Su tamaño no es mayor que el de una arveja. Está unida al hipotálamo, una parte del cerebro que afecta muchas funciones inconscientes del cuerpo, y consta de tres secciones: un lóbulo anterior o adenohipófisis, un lóbulo intermedio y el lóbulo posterior o neurohipófisis. En los humanos los lóbulos anterior e intermedio no se distinguen. Cada uno de ellos produce ciertas hormonas, a saber: la adenohipófisis sintetiza y secreta la hormona de crecimiento o somatotrofina (*Somatotropin hormone*, STH, o *Growth hormone*, GH), que, entre otras cosas, regula el desarrollo muscular y óseo; la prolactina (*Prolactin*, PRL, y en este caso se usa la misma sigla para la palabra en inglés y español), hormona que induce la producción de leche; corticotrofina o adrenocorticotrofina (*Adrenocorticotropin hormone*, ACTH), estimulante de la corteza adrenal; la hormona estimulante de la tiroides (*Thyroid stimulating hormone*, TSH); la hormona folículo estimulante (*Follicle stimulating hormone*, FSH); la hormona luteinizante (LH) y la estimulante de los melanocitos (*Melanocyte stimulating hormone*, MSH), que sirve para el control de la pigmentación de la piel. En otras especies



animales, esta última es producida por el lóbulo intermedio. El lóbulo posterior o neurohipófisis, por el contrario, no sintetiza hormonas sino que reserva y secreta, según la necesidad del organismo, hormonas que vienen sintetizadas desde el hipotálamo: la ocitocina (para la contracción uterina durante el parto) y la vasopresina u hormona antidiurética (que aumenta la absorción de agua hacia la sangre desde los riñones).

Ya vimos que, en el camino de señalización hormonal, hace falta una secuencia de estímulos que es la que va ordenando la manera en la que las diversas hormonas se sintetizan y secretan según lo que el organismo requiera. Hay que notar que los estímulos no siempre son positivos, es decir, no siempre promueven la síntesis y secreción, sino que también pueden ser negativos, y se encargan de controlar la liberación o producción inhibiéndola. En este sentido, la hipófisis se encuentra regulada por interacciones positivas y negativas que vienen desde el hipotálamo. Así, la hormona de crecimiento tiene su factor estimulante (*Growth Hormone Releasing Hormone*, GHRH, hormona liberadora de hormona de crecimiento), la prolactina su factor inhibitorio, la ACTH también un factor estimulante (*Corticotropin Releasing Hormone*, CRH, hormona liberadora de corticotrofina), las FSH y LH bajo un mismo control (*Gonadotropin Releasing Hormone*, GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas), y la TSH su estímulo en la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone* u hormona liberadora de tirotrófina), que también estimula la secreción de prolactina.

Entonces, ya podemos ir armando el árbol jerárquico de un eje hormonal: hipotálamo-hipófisis-tejido efector de las hormonas hipofisarias. Por ejemplo, un eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal, con los actores principales CRH (liberado por el hipotálamo)-ACTH (hipófisis)-y los glucocorticoides liberados por la corteza adrenal en respuesta a esta estimulación.

### Algunas reglas de juego para entrar en tema...

Todo lo que sucede dentro de una célula, y por lo tanto en un organismo multicelular, forma parte del metabolismo. Y todas estas reacciones dependen de la actividad de las enzimas, que específicamente organizan el flujo de sustancias hacia productos que pueden ser la respuesta final en sí mismos o responsables de desencadenar resultados muy diversos (tales como la duplicación celular, la migración celular, el cambio de forma, la pubertad, etc.).

Esto muestra que las enfermedades hormonales no siempre son el resultado de tener niveles inadecuados de hormonas, sino de la alteración de las enzimas que controlan el camino metabólico que responde a estas hormonas, o el camino de señalización que es responsable del efecto final hormonal.

Pasemos ahora a los ejes hormonales, que ya bastante se han hecho esperar.



#### 4. Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo

##### “La culpa de todo la tiene la tiroides”

Cuando uno está hiperactivo se dice que es un hipertiroideo, y si por el contrario es un pachorriente,<sup>15</sup> entonces está hipotiroideo. Es que la glándula tiroides desempeña un papel importantísimo en el metabolismo general, sobre todo en la época de desarrollo.

A diferencia de muchas hormonas que parecen tener un rol funcional muy acotado y sumamente específico, las hormonas tiroideas (tiroxina o T4 y triiodotironina o T3) poseen un rango de acción muy amplio. En el animal adulto influyen en casi todos los órganos y tejidos, desde el metabolismo de macronutrientes hasta el consumo de oxígeno y el gasto de energía. En términos clínicos, la deficiencia y el exceso de hormonas tiroideas circulantes se reflejan en los bien conocidos síndromes de hipo e hipertiroidismo, respectivamente. En el animal perinatal, estas hormonas ejercen una influencia muy marcada sobre el crecimiento, el desarrollo y la diferenciación. En el humano neonato, la ausencia de hormonas tiroideas resulta en cretinismo, un síndrome caracterizado por un marcado retraso en el crecimiento del esqueleto y del sistema nervioso central. Si no se lo detecta y trata en forma adecuada, este desorden redundará en una enfermedad grave de por vida. Tan serio es que, entre otras cosas, la determinación en sangre

<sup>15</sup> Argentinismo por "vago".



de la concentración de hormonas tiroideas en el recién nacido es obligatoria porque, si se trata el problema a tiempo, la solución es magnífica. Las acciones de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo están ejemplificadas de la forma más dramática en el fenómeno de la metamorfosis de anfibios, un proceso que involucra una conversión completa de estructuras y funciones metabólicas desde el renacuajo nadador hasta la rana terrestre.

La glándula tiroides es ese "moñito" que tenemos en la zona baja del cuello formado por dos lóbulos. En ellos, las células tiroideas captan el yodo que ingerimos con los alimentos y el agua y lo organifican, es decir que lo incorporan a moléculas del aminoácido tirosina mediante un proceso enzimático que involucra al agua oxigenada (sí, esa misma que usamos cuando nos cortamos un dedo para limpiar la herida y no pegar un grito con el alcohol).<sup>16</sup> Dentro de la glándula tiroides, dos moléculas de ese aminoácido tirosina se juntan para dar una nueva entidad, la tironina, que, uniendo varios átomos de yodo, da lugar a las hormonas tiroideas triiodotironina (T3) y tetraiodotironina (T4 o tiroxina).

Si una persona vive en un ambiente con bajo contenido de yodo en el agua que bebe, esta no le proveerá la cantidad suficiente como para producir las hormonas tiroideas que el organismo necesita; por lo tanto, la glándula tratará de captar lo más posible y, en su intento, crecerá de tamaño generando lo que se conoce como bocio. Pero esto no es lo único que puede hacer crecer a esta glándula.

Nuestro sistema inmune tiene la habilidad de distinguir lo propio de lo ajeno. La responsabilidad de esta discriminación le corresponde a un complejo trimolecular formado por la molécula

<sup>16</sup> ¿Vieron esa espuma blanca que aparece de inmediato cuando la primera gota del agua oxigenada se pone en contacto con la sangre? Es el desprendimiento violento de oxígeno del agua oxigenada por acción de una enzima llamada catalasa. La idea es que ese oxígeno mate a las bacterias que necesitan condiciones anaeróbicas (sin oxígeno) para vivir, por ejemplo, las que producen el tétanos.

extraña, que se encuentra en la membrana de las células T (derivadas del timo), llamada receptor de células T (*T lymphocyte cell receptor*, TCR), y el denominado antígeno mayor de histocompatibilidad (*Major histocompatibility complex*, MHC), que se relaciona con los problemas de rechazo que se producen cuando se practica un trasplante.

Si este sistema inmune falla en su tolerancia a las moléculas propias, tenemos un problema serio y podemos desarrollar una enfermedad autoinmune. Entre las variadas enfermedades autoinmunes está la enfermedad de Graves, en la que un anticuerpo circulante reconoce la molécula receptora para la TSH y, uniéndose a ella, promueve el funcionamiento de la glándula como si fuese la propia hormona. Como resultado de esto, la glándula se hipertrofia y se agranda, lo que provoca los síntomas típicos del hipertiroidismo: insomnio, temblores, pérdida de peso, etc.

Como en los otros ejes endocrinos, en el hipotálamo-hipófiso-tiroideo existen diversos puntos de retroalimentación. Por ejemplo, las hormonas T3 y T4 pueden actuar sobre sus propios receptores, que están en el hipotálamo o en la hipófisis, y disminuir la actividad pro-tiroidea de estos órganos (es decir, inhibir la secreción de TRH y TSH, respectivamente).



The first part of the paper is devoted to a study of the reaction of the organotin compounds with the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds.

In this system, the reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds.

The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds.

The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds.

The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds.

The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds. The reaction is studied in the presence of the organotin compounds.



## 5. Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal

Entre las diferentes glándulas endocrinas que tenemos en nuestro organismo, una bastante pequeña se lleva los honores: la glándula adrenal o suprarrenal (llamada así por su localización sobre el riñón en algunas especies de mamíferos, incluyendo al ser humano). Esta glándula se encuentra bajo el control de una de las hormonas proteicas sintetizadas y secretadas por la hipófisis anterior, la ACTH. Para completar el eje hormonal, la síntesis y secreción de la ACTH se encuentra estimulada por una hormona sintetizada a nivel hipotalámico, la CRH.

La glándula adrenal posee varias zonas que se distinguen tanto por el tipo celular encontrado como por la función que cumplen. Estas zonas, desde la capa más externa (la corteza) hacia la más interna, son: la zona glomerulosa, la zona fasciculada, la zona reticular y la médula adrenal. En estas zonas se sintetizan y secretan, siguiendo el orden en el que fueron mencionadas, las siguientes hormonas: mineralocorticoides, glucocorticoides, andrógenos y catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). Si bien todas estas zonas se encuentran en la glándula adrenal, no todas están controladas por el mismo estímulo hormonal. Por ejemplo, la zona glomerulosa se encuentra fundamentalmente regulada por la angiotensina II, mientras que la zona fasciculada y la reticular lo están por la ACTH.



### ¿Para qué sirven los corticoides?

De todas las hormonas que circulan en nuestra sangre, tal vez los corticoides sean las que más prensa tienen. ¿Quién no utilizó alguna vez una pomada con corticoides para tratar un eczema o irritación? ¿Quién no escuchó hablar de alguna persona a quien se le aplicaron corticoides para detener un proceso alérgico? Es probable que los lectores hayan tenido su propia experiencia o conozcan a alguien que la tuvo.

Cuando la ACTH es liberada por la hipófisis y, viajando por la sangre, llega a la glándula adrenal, actúa sobre los receptores específicos que encuentra en la corteza y estimula la síntesis de corticoides.

Si bien todas las hormonas son importantes, algunas son tan fundamentales que, si no las tuviésemos, moriríamos en poco tiempo. Y ese es el caso de los corticoides. Cortisol, cortisona y aldosterona son ejemplos conocidos de este grupo hormonal, al igual que muchos de sus derivados sintéticos, como la betametasona. (¿Les suenan estos nombres? Seguramente sí.)

Resulta que estas hormonas controlan desde el metabolismo de la glucosa y las proteínas hasta el sistema inmune, pasando por el equilibrio de electrolitos (el sodio y el potasio, por ejemplo). Si a una persona adulta no le funciona bien la tiroides, tiene un problema pero no está en peligro de muerte. Si no tuviese hormonas sexuales, su vida sería menos interesante pero tampoco estaría en riesgo su vida. Por el contrario, si no tuviese corticoides, su vida está en riesgo: tan importantes son estas hormonas.

Cuando una persona recibe un trasplante o presenta una enfermedad autoinmune se la suele tratar con corticoides para disminuir la actividad del sistema inmunitario, como una manera de procurar "dominarlo", en el primer caso, evitando un rechazo, y en el segundo, haciendo que deje de reconocer las propias células o moléculas como si fuesen extrañas al organismo.

Si un individuo tuviese bajos niveles de estas hormonas estaría en grave peligro porque, entre otras cosas, no podría regular el balan-

ce de sodio/potasio en su medio interno y esto es algo que nuestro organismo cuida muy celosamente (homeostasis, ¿recuerdan?).

¿Qué pasaría si, por el contrario, alguien produjese excesivas cantidades de estas hormonas? Veamos algunos ejemplos relacionados con elevados niveles de glucocorticoides.

### La enfermedad y síndrome de Cushing<sup>17</sup>

Ocurre cuando los tejidos corporales están expuestos durante mucho tiempo a niveles muy elevados de cortisol. Algunos desarrollan este síndrome porque toman glucocorticoides (generalmente hormonas sintéticas similares a las endógenas), como la prednisona, para combatir el asma, la artritis reumatoidea, el lupus y otras enfermedades inflamatorias o para suprimir al sistema inmune luego de un trasplante.

Otras personas desarrollan este síndrome porque sus cuerpos producen demasiado cortisol. Normalmente la producción de cortisol sigue una cadena de eventos muy precisa y que ya mencionamos.

El cortisol producido por las adrenales en respuesta a la ACTH realiza tareas vitales para el cuerpo. Entre ellas, ayudar al mantenimiento de la tensión sanguínea y la función cardiovascular, reducir la respuesta inflamatoria del sistema inmune, balancear los efectos de la insulina, que metaboliza glucosa para energía, y regular el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas. Una de sus funciones centrales es ayudar al cuerpo a responder al estrés. Por este motivo, las mujeres en su último trimestre de embarazo y los atletas muy entrenados poseen, normalmente, altos niveles de esta hormona, del mismo modo

<sup>17</sup> No me estoy refiriendo al célebre actor británico Peter Cushing, quien en su memorable papel del profesor Van Helsing acorralara en repetidas oportunidades al no menos famoso vampiro Conde Drácula o, en el cuerpo del científico Víctor Frankenstein, diera vida al inconfundible monstruo a quien nunca llegaría a ponerle nombre, sino al Dr. Harvey Williams Cushing (1869-1939), nacido en Cleveland, Ohio, quien dio nombre a la enfermedad que aquí analizaremos.



que quienes sufren depresión, alcoholismo, malnutrición o desórdenes de pánico.

Cuando la cantidad de cortisol en sangre es adecuada, el hipotálamo y la hipófisis liberan menos CRH y ACTH. Este proceso asegura que la cantidad de cortisol liberado por las adrenales esté balanceado de modo muy preciso a fin de mantener los niveles diarios que necesita el cuerpo. Sin embargo, si algo falla en las adrenales o en los controles de regulación de la hipófisis o el hipotálamo, la producción de cortisol puede alterarse.

#### **El síndrome de ACTH ectópico**

Algunos tumores benignos o, más frecuentemente, cancerosos pueden aparecer fuera de la hipófisis y producir ACTH. Esta condición se conoce como síndrome de ACTH ectópico (ectópico significa que se origina fuera del lugar natural donde se produce la ACTH).

#### **Tumores adrenales**

A veces el síndrome de Cushing es causado por una anomalía de las glándulas adrenales (en casos muy raros) o por un tumor en la adrenal (cosa mucho más frecuente). Los tumores adrenales son entre cuatro y cinco veces más comunes en mujeres que en hombres y la edad de aparición ronda los 40 años. Muchos de estos involucran tumores no cancerosos del tejido adrenal, llamados adenomas, que liberan excesivo cortisol a la sangre.

#### **Carcinomas adrenocorticales (cáncer adrenal)**

Son los causantes menos comunes de síndrome de Cushing. Cuando se dan, las células cancerosas secretan excesiva cantidad de varias hormonas adrenocorticales, entre ellas el cortisol y los andrógenos. Estos carcinomas suelen provocar que los niveles hormonales sean muy elevados y los síntomas se desarrollen rápidamente.

#### **Síndrome de Cushing familiar**

La mayoría de los casos no se heredan. Raramente, el síndrome de Cushing resulta de una tendencia hereditaria a desarrollar tumores en una u otra glándula endocrina. Las glándulas endocrinas, recuerden, son las que liberan hormonas a la circulación sanguínea. Con la enfermedad micronodular pigmentada primaria, los niños o adultos jóvenes desarrollan pequeños tumores adrenales que producen cortisol. Con la neoplasia endocrina múltiple de tipo I, pueden desarrollarse tumores de las glándulas paratiroides, páncreas y pituitaria, secretando hormonas.

El tratamiento de aquellos casos que involucran un exceso de glucocorticoides depende de la razón específica para el exceso de cortisol y puede incluir cirugía, radiación, quimioterapia o el uso de drogas que lo inhiban. Si la causa es el uso prolongado de hormonas glucocorticoideas para tratar otro desorden, el médico irá reduciendo en forma gradual la dosificación hasta la mínima adecuada para controlarlo. Una vez que se establece el control, la dosis diaria de glucocorticoides puede duplicarse y darse en días alternados para reducir los efectos colaterales y, en algunos casos, pueden prescribirse drogas no corticoesteroides.

Recuerden lo que dijimos antes sobre el "mercado negro metabólico" y los glucocorticoides. Si se eliminaba rápidamente la fuente exógena de estas hormonas, mientras las adrenales se preparaban para reaprovisionar al organismo el cuerpo pasaba por un período de carencia y la persona quedaba indefensa, tal como ocurre con la enfermedad de Addison, en la que los niveles de cortisol son muy bajos o nulos (si esta enfermedad no se trata, la persona puede morir en el medio de una crisis).



### ¿Y la mujer barbuda del circo?

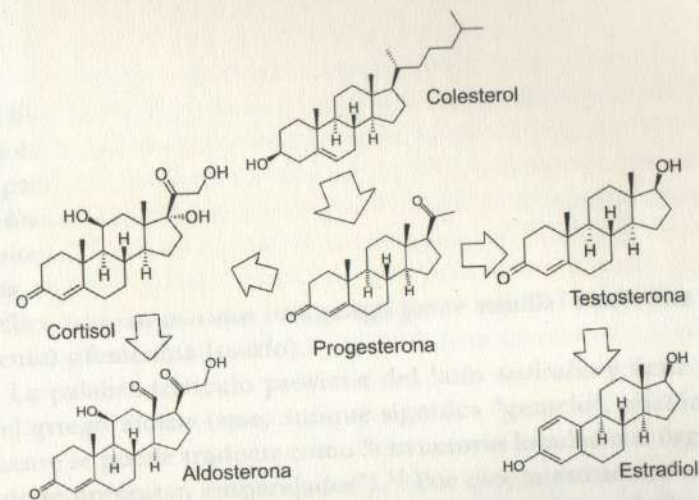
Muchas veces la sobreproducción de hormonas adrenales involucra no sólo a los glucocorticoides sino también a los andrógenos del mismo origen. Recuerden que la corteza adrenal está dividida en regiones que poseen diferentes histologías y funciones. Entre estas regiones está la reticular, que es donde se producen andrógenos adrenales (de acción similar a la testosterona). Por lo tanto, una mujer que tenga una producción muy elevada de estas hormonas a causa de un tumor adrenal tendrá una respuesta acorde a la acción que estas generan en el organismo, es decir, la aparición de caracteres sexuales secundarios masculinos, entre los cuales se encuentra el vello corporal. Por consiguiente, cuando los niveles circulantes de andrógenos adrenales son muy elevados, una mujer puede desarrollar un crecimiento exagerado de vello en su cara ("barba").

Las alteraciones metabólicas generadas por un exceso de cortisol pueden llevar a una inflamación localizada que termina en acumulación de fluidos y sustancia intercelular y la consiguiente hinchazón de la cara, obesidad en la parte superior del cuerpo, aumento de grasa alrededor del cuello y brazos y piernas relativamente delgados. De aquí lo de "cara de luna llena", que es, entre otras, una característica de quienes sufren el síndrome de Cushing.

Pero el síndrome de Cushing no es la única enfermedad digna de mención en relación con las glándulas adrenales. ¿Recuerdan al bebé Herman de la película *¿Quién engañó a Roger Rabbit?*, el gran fumador de cigarrillos de voz gruesa? Seguramente sufría hiperplasia adrenal congénita, que consiste en un grupo de enfermedades provocadas por una actividad reducida o la falta de actividad de alguna de las cinco enzimas que regulan la síntesis de cortisol en la corteza adrenal. Cada deficiencia enzimática produce una alteración característica en los niveles de las hormonas esteroideas adrenales y sus precursores. Estos desbalances pueden causar un espectro de enfermedades clínicamente reconocibles, tales como el desarrollo anormal de genitales fetales y pseudohermafroditismo, ciertos disturbios metabólicos en la homeostasis de sodio y

potasio, la desregulación de la tensión sanguínea y el crecimiento corporal anormal.

Para entender estas patologías, y en general muchas de las enfermedades endocrinas, es muy ilustrativo tener una idea del metabolismo de las hormonas esteroideas. Como ya mencionamos, todas ellas derivan del colesterol y, según dónde se produzcan, seguirán un camino u otro dentro del mapa que se presenta a continuación:



En esta figura podemos ver a los principales representantes de los distintos grupos de hormonas esteroideas: la progesterona (progestágenos), el cortisol (glucocorticoides), la aldosterona (mineralocorticoides), el estradiol (estrógenos) y la testosterona (andrógenos).

Para seguir con el ejemplo de "baby Herman", los efectos de los andrógenos sobre el crecimiento corporal incluyen un avance inapropiado del crecimiento lineal, la fusión temprana de las epífisis óseas, baja estatura, un desarrollo prematuro del vello púbico, olor corporal adulto y alargamiento fálico. (Estos son los bebés que, tal como Herman, corren a las enfermeras.)



## 6. Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

En este eje, el hipotálamo sintetiza y secreta una hormona liberadora de gonadotrofinas (hormonas estimulantes o tróficas de las gónadas), la GnRH, que, viajando por vía axonal llega a la parte anterior de la hipófisis a través de la sangre y allí estimula la síntesis y liberación de dos gonadotrofinas, la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH). Estas hormonas, viajando también por la sangre, llegan a sus órganos blanco (efectores): las gónadas (del griego *goné* = semilla) masculina (testículo) y femenina (ovario).

La palabra testículo proviene del latín *testiculus* y tiene algo del griego *dídimo* (que, aunque significa "gemelo", anatómicamente se puede traducir como "estructuras lobuladas u órganos que se presentan emparejados").<sup>18</sup> Por eso, la estructura anatómico-funcional que se encuentra por encima del testículo y sirve para la maduración de los espermatozoides se conoce como epidídimo.

En cuanto al ovario, que viene del latín *ovarium*, es la gónada femenina que produce los óvulos (en el caso de los seres humanos y otros mamíferos, se deben llamar ovocitos porque nunca pierden

<sup>18</sup> Es interesante que, en latín, la palabra testículo posea la misma raíz que "testigo"; así, las gónadas masculinas serían una especie de "testigo de la virilidad". Como nota al margen, en la Biblia, en el Evangelio según San Juan, se puede leer: "Tomás, uno de los Doce, llamado el Mellizo (Dídimo en griego) no estaba con ellos..." (Jn 20: 24).



los 46 cromosomas hasta que ocurre la fecundación por el espermatozoide) y las hormonas sexuales femeninas.

En un funcionamiento normal, entonces, las gónadas serán las encargadas de producir las gametas (masculinas: espermatozoides y femeninas: ovocitos) y las hormonas sexuales ante el estímulo, controlado por el hipotálamo, de las gonadotrofinas, secretadas por la hipófisis anterior.

### La endocrinología toma vuelo propio

En 1849 (mucho antes de que se inventara la palabra "endocrinología"), A. A. Berthold conduce el primer experimento de esa especialidad que se conoce. Este investigador castró gallos y probó que, luego de la emasculación, los animales perdían la capacidad de emitir su grito, se les caía la cresta y dejaban de perseguir a las gallinas. Continuó estudiándolos y mostró que, si les trasplantaba los testículos de otro gallo, los órganos trasplantados se mantenían activos, los gallos rejuvenecían sexualmente y volvían a estar tal como se encontraban antes de la castración (pobres los otros gallos...). También observó que los testículos trasplantados recuperaban su vascularización y se revitalizaban, aunque no existiera una regeneración de la provisión nerviosa al órgano. Dedujo entonces, correctamente, que sin la acción de los nervios, los testículos debían secretar alguna sustancia hacia la sangre que era transportada a los sitios efectores del resto del organismo y, de este modo, se mantenían las características sexuales accesorias del gallo y su comportamiento.

La idea de que la glándula hipófisis sirve para alguna función fisiológica data del siglo I a. C., cuando Galeno postuló que la pituitaria era un sumidero de desechos destilados desde el cerebro, una idea también compartida por el médico y anatomista belga Andreas Vesalius hacia la mitad del siglo XVI. Sin embargo, la verdadera valoración de esta glándula se produjo entre fines del siglo XIX y comienzos del XX con los primeros intentos de los fisiólogos

de hipofisectomizar animales y estudiar su sobrevivencia, crecimiento y reproducción. Los trabajos pioneros de Harvey Cushing, Bernard Aschner y otros establecieron que la hipófisis es importante y que podía demostrarse, mediante la manipulación experimental o estudiando tumores hipofisarios, que estaba asociada con desórdenes en el crecimiento, el metabolismo, la función adrenal y la reproducción. Incluso Ramón y Cajal, en el siglo XIX, describió un tracto neuronal que llevaba desde el cerebro hasta el lóbulo neural de la hipófisis. Pero era bastante poco probable que toda la interacción entre el hipotálamo y la hipófisis se produjera por vía neuronal. En 1930, Popa y Fielding describieron los vasos sanguíneos que conectan la base del cerebro con la pituitaria anterior pero, erróneamente, supusieron que el flujo sanguíneo iba desde la glándula hacia el cerebro. Cinco años después, usando microscopía, nuestro primer Premio Nobel en Fisiología (1947), el Dr. Bernardo A. Houssay, visualizó estos vasos y estableció, en forma correcta, que la sangre fluía desde el cerebro hacia la pituitaria.

Con esto podemos completar otro eje hormonal, formado por el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas sexuales (testículo y ovario). Estas glándulas, a su vez, actúan sobre las estructuras cerebrales regulándolas mediante sus propias secreciones hormonales.

### Estrés metabólico y su consecuencia sobre la reproducción

Hay una serie de variables que afectan los sistemas reproductivos del cuerpo (¡no todo es soplar y hacer bebés!). Veamos algunas de ellas.

#### La restricción calórica

La reproducción impone una carga energética. Darwin ya había señalado los efectos de la nutrición sobre la fertilidad en animales tras observar que las ovejas que pastaban en valles eran más fértiles (y más propensas a tener mellizos) que aquellas



que lo hacían en terrenos de altura y menos abundantes. La carga energética tiene un peso mayor en las hembras que en los machos y, por lo tanto, también son mayores las repercusiones de una restricción calórica sobre ellas.

El efecto de la dieta también se refleja en la edad de inicio de la pubertad. Esto ocurre en todos los mamíferos, incluyendo a los humanos. Ya en 1970 se demostró que la edad en la que se produce la menarca (primera menstruación) está más relacionada con el peso corporal que con la edad cronológica. Durante el siglo XVIII, en Europa Occidental la edad promedio de aparición de la pubertad (reflejada en la menarca) era cercana a los 18 años mientras que hoy en día se acerca a los 12,5. Esto puede reflejar una mejor nutrición y condiciones socioeconómicas y, a su vez, está asociado con un aumento en la velocidad de crecimiento y una constelación de eventos metabólicos que, de alguna manera, contribuyen a la aceleración de la maduración puberal. Aunque conceptos como "peso corporal", "grasa corporal" y "velocidad de crecimiento" se han asociado con la temporalidad de la pubertad, está claro que son variables asociadas pero no causales, tal como también podríamos asociarla con el tamaño del pie.

### El ejercicio

El ejercicio, en especial en las hembras, tiene una consecuencia metabólica similar a la restricción calórica y a la lactación. El perfil metabólico asociado al ejercicio intenso (un estado de balance energético negativo, es decir que el cuerpo consume más que lo que ingresa) se parece mucho al del ayuno, en particular cuando el individuo tiene reservas grasas limitadas. Un ejercicio severo puede retrasar el establecimiento de la pubertad e inhibir funciones reproductivas en los adultos. Si bien los mecanismos no se conocen en detalle, todo apunta a indicar que existen denominadores comunes entre el ejercicio y la restricción dietaria.

### La lactación

La lactación, al igual que el ejercicio, supone una tremenda carga energética. Aunque muchos animales, incluido el ser humano, generan reservas grasas durante la preñez, estas no son suficientes para cubrir las necesidades y demandas metabólicas del amamantamiento si no se da una hiperfagia materna (o sea, comer más) ni se reducen los gastos energéticos. Durante esta etapa será desventajoso para el animal (y para la especie) que gaste energía en otra preñez y, salvo pocas excepciones, la lactación posparto representa un período de infertilidad. En ciertos animales, incluido el humano, la infertilidad lactacional representa una inhibición del desarrollo folicular en el ovario y de la ovulación, atribuible a bajos niveles circulatorios de gonadotrofinas. De todos modos, no se confíen en esto porque la historia está llena de casos de mujeres que quedaron embarazadas durante la lactación (por supuesto que mientras el bebé dormía, porque el verdadero efecto anticonceptivo de la lactación es que es muy difícil tener relaciones sexuales mientras el bebé está mamando).

### Dos cerebros dos

En todos los mamíferos el cerebro se encuentra sexualmente diferenciado. Debido a las características de este libro, no vamos a ahondar en las zonas cerebrales, anatómica y fisiológicamente diferenciadas, como para hacer un mapa detallado de estas distinciones, pero sí podemos decir que los neurotransmisores (moléculas químicamente definidas que intervienen en la regulación de la actividad neuronal) tienen una distribución diferente entre los sexos.

Los mecanismos neuroendócrinos (combinación de actividad neuronal con la secreción de sustancias en la sangre) que controlan la síntesis y liberación de GnRH/LH (recuerden GnRH: hor-



mona liberadora de gonadotrofinas y LH: hormona luteinizante)<sup>19</sup> se encuentran sexualmente diferenciados. Experimentos con animales realizados en épocas tan tempranas como 1936 demostraron que, si un macho fuese castrado al momento del nacimiento (antes del llamado período crítico) y se lo dejase llegar a la adultez, sería capaz de mantener la función cíclica de un ovario trasplantado. Asimismo, si a una hembra recién nacida se le implantase un testículo y se las dejase madurar, al estar "androgenizadas" serían incapaces de mantener un ciclo ovárico.

Estos experimentos llevaron a pensar que no es la hipófisis la que está sexualmente diferenciada, sino que es el cerebro mismo el que posee la capacidad, que surge tempranamente en el desarrollo, de generar los eventos neurosecretorios que desencadenan el aumento de LH en las hembras y no en los machos.

Aunque la exposición a esteroides sexuales ocurre durante períodos críticos del desarrollo (especialmente en forma prenatal en los humanos), está claro que las hormonas (sobre todo la testosterona o su ausencia relativa) no son los únicos factores que influyen en el desarrollo del cerebro y del comportamiento. Los cromosomas sexuales en sí, y probablemente los patrones de expresión de los genes encontrados en estos cromosomas, tienen un efecto directo sobre el cerebro en desarrollo.

El papel de las hormonas y los genes en determinar la identidad de género ha causado intensas discusiones y controversias. Ha habido una serie de informes serios sobre la diferenciación de las estructuras cerebrales y del patrón de expresión génica en relación con la identidad de género, la orientación sexual y el transexualismo pero los debates en torno al diseño de los estudios y la interpretación de los resultados obtenidos hacen que sea necesario andar con cautela y, tal vez, dudar de la fuerza y validez de cualquier conclusión terminante al respecto.

19 Si bien estas hormonas reciben sus nombres por la función que cumplen en la hembra, debe quedar claro que también son fundamentales en la fisiología sexual masculina.

## Ciclo ovárico

Finalmente, llegó el momento de analizar la función sexual de las nenas y los nenes, y sobre todo, el rol de la comunicación hormonal.

El ovario es un órgano dinámico que sufre cambios más dramáticos en estructura y función que cualquier otro tejido humano adulto (a excepción de la glándula mamaria). El folículo, el compartimiento endocrino y reproductivo principal del ovario, es una estructura "no renovable" cuya salud y número determinan tanto el potencial reproductivo como la vida reproductiva de la mujer. Las células del compartimiento folicular interactúan de manera integrada a fin de secretar los esteroides sexuales y preparar al tracto reproductivo para la concepción, programan la respuesta hipofisaria para promover la maduración folicular, son los responsables de enviar la señal para que aumente la LH (que induce la ovulación) cuando se completó la maduración del folículo y mantienen el cuerpo lúteo.<sup>20</sup> Aunque muchos folículos inician su desarrollo, solamente unos pocos (<1%) hacen el camino completo hacia la ovulación.

El folículo es la residencia del ovocito que, en su estado maduro, es una de las células más grandes y más raras del organismo. El ovocito es, a la vez, altamente especializado y capaz de ganar totipotencialidad,<sup>21</sup> en el sentido de que es capaz de sufrir meiosis y ser fertilizado, lo cual da como resultado la formación de un ser humano. Increíblemente, estos atributos pueden permanecer en suspenso durante años y recuperar su capacidad operativa cuando se ha completado un largo proceso de maduración.

20 Una vez que el folículo se rompió y el ovocito fue liberado, lo que queda forma una nueva glándula secretoria que se conoce como cuerpo lúteo por su color amarillento. Este es responsable de la secreción de progesterona ante el estímulo de la LH. La progesterona será fundamental para mantener el embarazo en caso que se produzca.

21 Esto quiere decir que tiene la potencialidad de generar todos los tipos celulares del organismo.



### Ciclo de vida folicular

El crecimiento folicular ocurre en forma continua desde el quinto o sexto mes de vida intrauterina hasta la menopausia. Se piensa que la primera parte del proceso no depende de las gonadotropinas (que sí tienen un papel fundamental en la última). El pasaje a lo que se conoce como folículo antral depende de la FSH. En forma sucinta, el ciclo sexual femenino comprende las siguientes etapas:

1. Desarrollo folicular: una vez alcanzado el tamaño adecuado, el folículo está bajo el control primario de la FSH y libera estradiol a través de las células foliculares. Esta parte del ciclo (la primera mitad) se conoce como proliferativa o estrogénica porque bajo la influencia de estas hormonas (fundamentalmente el estradiol) la capa más externa del útero (el endometrio) va creciendo de tamaño por la proliferación celular (es decir, a causa del aumento del número de células).
2. Hacia la mitad del ciclo (si suponemos un ciclo tipo de 28 días, cerca del día 14) se produce una disminución en los niveles de FSH y estradiol y un aumento brusco de los niveles sanguíneos de LH. Concomitantemente con el aumento en LH hay otro aumento de estradiol, que baja ligeramente para volver a aumentar gradualmente en la segunda mitad del ciclo.
3. Finalizado el pico de LH, que promueve la ovulación (junto a otros factores, como por ejemplo las prostaglandinas) con la consiguiente ruptura folicular para la liberación del ovocito, comienza el aumento en los niveles circulantes de progesterona.
4. Luego del pico de LH, la segunda fase del ciclo se conoce como secretoria o progestacional porque el aumento en el grosor del endometrio ya no se debe a la proliferación celular sino al agrandamiento de los vasos sanguí-

neos y la acumulación de glucógeno. Es en esta segunda mitad cuando el útero se prepara para la recepción de un embrión, si se produjo la fecundación en la trompa de Falopio.

5. El mantenimiento de los niveles elevados de progesterona se debe a la acción del cuerpo lúteo bajo los efectos de la LH. Si no hubo fecundación, los niveles de progesterona van disminuyendo en forma gradual, porque el cuerpo lúteo va perdiendo funcionalidad y, eventualmente, se llega a la menstruación, que ocurre con pérdida de la capa celular más externa que se generó en el endometrio, junto con los vasos sanguíneos que se formaron y la sangre por ellos acumulada.

Dada la variabilidad en la longitud de los ciclos menstruales femeninos, lo que hay que recordar es que la fase secretoria (segunda parte) es constante y dura 14 días. Es decir que la primera es variable y puede ser más o menos larga en cada mujer. Asimismo, puede haber diversos tipos de fallas en el ciclo, algunas de las cuales mencionaremos a continuación.

### Síndrome de ovario poliquístico

Es un desorden metabólico-reproductivo en el que están involucrados muchos sistemas. Las principales manifestaciones clínicas son hiperandrogenismo (aumento de las hormonas masculinas) e irregularidad en las menstruaciones —esto último puede llevar a la infertilidad—. Los ovarios de las mujeres afectadas presentan múltiples quistes y tienen una anatomía particular que puede detectarse con ecografías (imágenes de ultrasonido). La disfunción metabólica asociada puede incluir resistencia a la insulina, dislipidemia y obesidad. Se estima que la prevalencia de la enfermedad es del 4 al 12% en las mujeres en edad reproductiva, lo que hace que sea considerada una de las endocrinopatías reproductivas más



frecuentes. Entre las descripciones clínicas más comunes están el hirsutismo, irregularidad en las menstruaciones, morfología ovárica, obesidad, resistencia a la insulina, acné e infertilidad.

La irregularidad menstrual consiste en un sangrado irregular e infrecuente, o directamente su ausencia. Cerca del 20% de las pacientes sufre amenorrea, mientras que entre el 5 y el 10% tiene función ovárica regular.

La obesidad puede estar presente en el 50% de los casos o más. Dado que todavía no se conoce bien la regulación de la acumulación de tejido adiposo en el organismo, tampoco está clara la razón por la que el síndrome de ovario poliquístico puede ir acompañado de obesidad. En cuanto a la resistencia a la insulina, puede ser una consecuencia de la obesidad y está bastante bien documentado que las mujeres con este síndrome tienen una hiperinsulinemia compensatoria.

Asimismo, aunque las pacientes suelen tener la piel más aceitosa, el acné no debe ser considerado un síntoma de esta enfermedad si es un evento aislado de las otras condiciones clínicas. Más común es encontrar *acantosis nigricans*, cuyas características dermatológicas son la presencia de placas aterciopeladas, simétricas y oscuras que aparecen en general en la base de la nuca, sobre el cuello, en los pliegues de la piel, en los nudillos y en los codos.

Un número significativo de pacientes presenta problemas de fertilidad, por la posibilidad de que se produzca la ausencia de ovulación, aunque no se cuenta con datos suficientes como para relacionar esta enfermedad con la disminución de la fertilidad.

### Síndrome de ovario resistente

A nuestro laboratorio llegó un cierto número de pacientes que presentaban algunas de las siguientes características de falla ovárica prematura: cese completo de menstruación antes de los 40 años, amenorrea primaria o secundaria, hipoestrogenismo y niveles elevados de gonadotrofinas en suero. Por ejemplo, un pun-

to para tener en cuenta en el diagnóstico es el nivel de FSH por encima de las 40 mUI/mL.<sup>22</sup> Además, algunos ovarios presentan un desarrollo folicular diverso o falta de folículos ováricos, lo que conlleva una pérdida permanente de la función. En otros, por el contrario, las estructuras foliculares están presentes y, por lo tanto, existe una posibilidad de recuperar la función ovárica, ya sea en forma espontánea o inducida. Esta falla ovárica prematura afecta a casi el 1% de la población femenina de Occidente y es un síndrome muy heterogéneo, con una patogénesis multicausal cuya etiología no se conoce del todo. Sin embargo, hay bastante evidencia que vincula ciertos fenómenos de autoinmunidad con la falla ovárica prematura; más aún, este síndrome ocurre con frecuencia en pacientes con una o más enfermedades autoinmunes asociadas, e incluso varios investigadores han encontrado anticuerpos circulantes dirigidos contra el tejido ovárico humano en el suero de pacientes con esta falla.

Cuando analizamos la sangre de estas mujeres, se presentan varios escenarios posibles: las gonadotrofinas circulantes no poseen actividad biológica, los anticuerpos circulantes dirigidos contra las gonadotrofinas inhiben su acción o aparecen anticuerpos dirigidos contra uno o varios de los receptores de estas gonadotrofinas.

Utilizando herramientas de detección de la presencia de receptores para estas hormonas (que veremos en otro capítulo con un poco más de detalle), pudimos determinar que estas pacientes poseían anticuerpos dirigidos contra el receptor de la hormona folículo estimulante. Como sabemos por el papel que esta desempeña en el ciclo reproductivo femenino, los folículos ováricos no pueden ser estimulados porque el anticuerpo bloquea la acción de la hormona (este caso es diferente de lo que ocurría en la enfermedad de Graves, ¿se acuerdan?), y, en consecuencia, disminuyen los niveles circulantes de estradiol y, según lo que vimos en

22 Los niveles de hormonas se suelen medir en Unidades Internacionales (UI) por mililitro de sangre.



la retroalimentación de todo eje hormonal, aumentan los niveles circulantes de FSH. ¿Ven como todo cierra?

¿Es reversible esta situación? La respuesta no es sencilla porque, como ya dijimos, el propio sistema inmune de la paciente (el 007 que todos llevamos dentro) se encuentra involucrado y no es fácil manejarlo cuando pierde el control. Es una enfermedad con base autoinmune que suele estar acompañada de otras enfermedades autoinmunes como el lupus, la miastenia gravis, etc.

Ahora bien, cuando analizamos la "avidez" con que este anticuerpo se unía al receptor (en términos más científicos, su afinidad) encontramos que podíamos encasillar a las pacientes en dos grandes grupos: aquellas cuyos anticuerpos se unían al receptor de FSH con la misma afinidad que la hormona y, por lo tanto, "competían mano a mano" con la gonadotropina y aquellas cuyos anticuerpos le ganaban por varios puntos a la hormona puesto que tenían una afinidad con el receptor unas 100 a 1000 veces superior. En este último caso la hormona perdía por lejos la posibilidad de unirse a su propio receptor.

Considerando estas situaciones, se abren dos tratamientos posibles: en el caso en que los anticuerpos compiten con la hormona "cuerpo a cuerpo", un agregado exógeno de hormona podría llegar a desplazarlos y restituir la función ovárica. Cuando los anticuerpos son mucho más afines al receptor que la propia hormona, ese agregado de FSH no es viable y, por lo tanto, habrá que recurrir a otra forma de controlar el sistema inmune o tratar de "limpiar" la sangre de estos anticuerpos.

### ¿Será nena o nene?

Desde los primeros momentos de la concepción, cada uno de nosotros posee un sexo. Nuestro sexo individual desempeña un papel importante en la determinación de los atributos físicos de nuestros cuerpos, la estructura de nuestro cerebro, nuestras tendencias comportamentales y nuestro autoconocimiento.

En 2005 por primera vez se produjo un consenso entre genetistas, endocrinólogos, cirujanos, psicólogos y grupos de personas interesadas sobre el manejo de los desórdenes "intersexuales". Un área que se ha modificado sustancialmente es la nomenclatura de la intersexualidad. Se propuso el concepto de desorden del desarrollo sexual (o DSD, por *Disorders in Sexual Development*) para dar cuenta de las condiciones congénitas en las que el desarrollo sexual cromosómico, gonadal o anatómico es atípico. Esta larga definición reemplaza al término "intersexo", que tiene connotaciones sociales y refleja el concepto de identidad sexual, e incluye a pacientes que, aun cuando no necesariamente posean genitales externos ambiguos, forman parte de la gran familia de los DSD.

Esta nueva nomenclatura estuvo guiada por varios principios. Primero, aunque la categorización moderna debería integrar los importantes progresos en los aspectos genéticos moleculares de la determinación sexual y la diferenciación, tendría que evitar enfatizar demasiado un aspecto particular de la biología sexual (por ejemplo, el sexo gonadal) y acomodar el espectro de variaciones fenotípicas. Segundo, los términos deberían ser lo más precisos posible y reflejar su etiología genética cuando esta se encuentra disponible. Finalmente, la nueva nomenclatura debería ser clara para los pacientes y sus familiares y ser sensible desde el punto de vista psicológico. En particular, habría que evitar el etiquetado de género en el diagnóstico y el uso de palabras como "hermafrodita", "pseudohermafrodita" o "intersexo", porque son confusos y poseen una connotación social negativa que puede ser dañina para ciertos pacientes o sus familiares.

La determinación sexual se refiere al momento preciso en que el desarrollo dirige la orientación del embrión indiferenciado, bipotencial, hacia un individuo sexualmente dimórfico. En los mamíferos, este momento ocurre durante el desarrollo de las gónadas. En 1947, el fisiólogo Alfred Jost realizó una serie de experimentos que mostraron que todos los embriones de mamíferos que son castrados tempranamente durante su desarrollo y reimplanta-



dos en el útero tienden a ser hembras, más allá del sexo genético particular.

Durante la concepción, el sexo genético se determina sobre la base de la existencia del cromosoma X o Y, heredado del padre. La determinación sexual se define, entonces, por la elección de desarrollo de la gónada indiferenciada y bipotencial de convertirse en testículo o en ovario. Luego de este punto de inflexión, comienza el proceso de diferenciación sexual y los testículos empiezan a producir las hormonas masculinas testosterona y antimulleriana (*Anti-Mullerian Hormone*, AMH), que son las responsables de la genitalia masculina interna y externa, mientras que la ausencia de estas hormonas resulta en genitalia interna y externa femenina. El cromosoma Y es el determinante del sexo y el factor testicular se encuentra en él.

En los humanos, ocho semanas después de la concepción la gónada bipotencial progresa hacia la organogénesis testicular en presencia del gen correspondiente (SRY) en el cromosoma, que puede reconocerse por ultrasonido. Luego de nueve semanas, después de la organización de los túbulos, las células llamadas de Sertoli comienzan a secretar AMH.

Para resumir todo el proceso, podemos decir que la determinación sexual está a cargo del cromosoma Y, que lleva al desarrollo de los testículos. Durante este desarrollo, la producción de testosterona por parte de las células de Leydig dará lugar a la genitalia externa masculina (pene y escroto, por acción de la testosterona reducida dihidrotestosterona), epidídimo, vasos deferentes y vesículas seminales (por acción directa de la testosterona) y la diferenciación cerebral (identidad de género masculino, también por la testosterona). La AMH, sintetizada por las células de Sertoli, llevará a la regresión de los ductos mullerianos y otra molécula, llamada péptido, que es similar a la insulina tipo 3, se encargará del descenso testicular.

Por el contrario, si no hay cromosoma Y la gónada bipotencial se transformará en ovario y, al no haber testosterona, se producirá una regresión de los conductos de Wolff (y, por consiguiente, no



habrá pene ni escroto), se desarrollará genitalia externa femenina (clítoris, vagina, labios mayor y menor) y, al no haber AMH, se desarrollarán el útero y las trompas de Falopio.

### **¿Qué fallas podemos encontrar en el desarrollo masculino (es decir, en presencia de un cromosoma Y)?**

Ya mencionamos el caso de la resistencia periférica a los andrógenos (el mal llamado testículo feminizante), en el que el receptor de las hormonas masculinas estaba alterado y, por lo tanto, no podía cumplir su función. También vimos lo que sucedía si la testosterona no podía metabolizarse a su forma más activa, la dihidrotestosterona, que es la encargada del desarrollo de pene y escroto (como explicamos recién).

Ahora veremos otros desórdenes de este cromosoma, que inciden en el desarrollo sexual, algunos muy conocidos, como el retratado en la película argentina *XXY*, de Lucía Puenzo. (En realidad allí se comete un error bastante grave, porque su protagonista posee caracteres sexuales externos femeninos, como si tuviera genitales ambiguos o hermafroditas, cuando, en realidad y tal como veremos a continuación, lo que padece es el síndrome de Klinefelter.)

### **Síndrome de Turner**

En el año 1938, Turner describió a un grupo de mujeres de baja estatura que padecían amenorrea primaria y no presentaban características sexuales secundarias. El síndrome que recibe su nombre es un desorden del cromosoma sexual en el que las pacientes sólo tienen un cromosoma X. La mayoría posee un cariotipo 45, X y, el resto, un cariotipo 46, XX pero con un cromosoma X anormal (recuerden que los seres humanos tenemos 46 cromosomas, 23 pares correspondientes al padre y a la madre, de los cuales 22 son



responsables de las características somáticas y el restante del sexo) o una combinación tipo mosaico (es decir, algunas células con un cariotipo y otras otro) 45, X o 46, XX o 46, XY. En las personas que padecen este síndrome, las gónadas no se desarrollan normalmente y poseen una formación folicular reducida y crecimiento del útero. El caso clásico involucra 45, X y durante la adolescencia las mujeres que sufren esta enfermedad presentan las características descritas por Turner (baja estatura, amenorrea primaria y falta de caracteres sexuales secundarios). El tratamiento puede consistir en el uso de pequeñas dosis de esteroides anabólicos para corregir la estatura, junto con hormona de crecimiento y, en la pubertad, altas dosis de estrógenos y progesterona para promover el desarrollo de las características sexuales secundarias. Este tratamiento debe realizarse de por vida para evitar complicaciones como la osteoporosis.

### Síndrome de Klinefelter

En el útero, el testículo fetal XXY (que, como vimos, es la configuración genética correspondiente a este síndrome) posee el complemento normal de células germinales (que darán origen a los espermatozoides). Sin embargo, estas células degeneran durante la niñez, probablemente debido a un defecto en las células de Sertoli y a problemas de comunicación con ellas durante la maduración testicular. Este síndrome puede pasar inadvertido en la población general (de ahí que la película de Puenzo no habría podido presentar este caso).

Tempranamente, los varones que lo padecen pueden presentar comportamiento desordenado, testículos anormalmente pequeños y piernas largas. Muchos de ellos, en la adolescencia, poseen pequeños pero firmes testículos e hipogonadismo con un cierto grado de deficiencia androgénica. Luego, en la etapa adulta, suelen presentar azoospermia (no tienen espermatozoides en el semen). En general se los trata con andrógenos para favorecer el

desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos. Al momento de la reproducción, se evalúa la presencia de espermatozoides en el eyaculado y, gracias a las técnicas de fertilización asistida, algunos pueden utilizar la inyección intracitoplasmática de espermatozoide en el ovocito para tener hijos.

### Asignación de género

Hasta mediados de la década de 1950, la aproximación que hacía la medicina a los DSD se hacía sobre la base de la suposición de que el "verdadero sexo" era equivalente al sexo de las gónadas, es decir, que la identificación de una persona como varón o mujer era lo que lo determinaba. La anatomía sexual humana se clasificaba entonces en cinco categorías: varón y mujer (con genitalia externa típica masculina o femenina, respectivamente), pseudohermafroditas masculinos y pseudohermafroditas femeninos (con genitalia ambigua y presencia de testículos u ovarios, respectivamente) y verdaderos pseudohermafroditas (con presencia de testículos y ovario).

Hacia fines de 1950, sin embargo, la asignación de género comenzó a regirse por el principio de género óptimo, una práctica que se volvió estándar en 1970 y que recién fue puesta en discusión a mediados de 1990.

Este paradigma, que considera muchos aspectos de los resultados y privilegia la potencialidad de un funcionamiento sexual completo, se basaba en dos supuestos: el primero sostiene que la identidad de género no está firmemente establecida al momento del nacimiento, sino que resulta afectada por la socialización y el género de crianza y, el segundo, que la estabilización de la identidad de género y el resultado psicológico favorable dependen de la congruencia entre la apariencia genital y el género asignado. Algunas de las consecuencias clínicas de esta política de "género óptimo" son, por un lado, que el género debe ser asignado lo más tempranamente posible, durante una ventana de flexibilidad que



finaliza a los 18 ó 24 meses de edad. Asimismo, la cirugía genital reconstructiva debe realizarse también en forma temprana para que coincida con el género elegido, elección que debe inclinarse hacia el género que tenga mejor pronóstico para la función sexual y reproductiva. Por último, hay que procurar minimizar las dudas, tanto de los padres como de los médicos, acerca del género de crianza que debe elegirse.

Los desafíos recientes a este paradigma consideran que la determinación de la identidad y del rol de género es biológica (con andrógenos prenatales como el mejor candidato) y que la apariencia de los genitales es un reflejo de la masculinización del cerebro, y no al revés.

Entonces, ¿cuál es la mejor forma de asignar el género en esta era post-género óptimo? A partir de la literatura médica y los estudios de resultados para diagnósticos específicos se considera que la constitución cromosómica, los niveles hormonales, la potencial fertilidad y la función sexual son igualmente importantes a la hora de hacerlo. La mayor diferencia es que la cirugía genital temprana no necesariamente está ligada a la asignación de género. Una recomendación clara es que todos los individuos deberían tener asignado su género lo antes posible.

## 7. Hormona de crecimiento

Hasta el momento nos hemos concentrado en aquellos ejes en los que el camino se encuentra bastante bien definido, es decir que sabemos de dónde salen las hormonas, cómo viajan y sobre qué grupo celular actúan. Pero hay hormonas, como la de crecimiento, que tienen un radio de acción tan amplio que es difícil establecer un único eje de interacción y, en consecuencia, en este caso tenemos que hablar más bien de acciones pleiotrópicas (múltiples).

Muchos conocerán la hormona de crecimiento (para los más entendidos, somatotropina o GH) porque les habrán llegado cientos de correos electrónicos promocionándola como la fuente de la juventud o porque conocen a alguien con problemas en el desarrollo corporal, especialmente la estatura. Es bien conocido el caso de Lionel Messi, quien debido a una falla en la secreción de hormona de crecimiento no podía alcanzar la talla esperable para su edad. Gracias, aparentemente, al tratamiento con esta hormona pudo desarrollarse hasta la estatura que ahora posee. Tal vez algunos hasta recuerden a célebres "acromegálicos", como el cantor de tango Edmundo Rivero, que tenía grandes manos y mandíbula pronunciada. Por otro lado, tenemos al pequeño Tattoo (Hervé Villechaize), quien acompañaba a Ricardo Montalban en el famoso programa televisivo *La isla de la fantasía*, y al no menos célebre villano de la serie *Wild Wild West*, el Dr. Miguelito Quixote Loveless, un brillante pero megalomaniaco enano personificado por el actor Michael Dunn. Y, en el otro extremo, está el gigante de 2,18



metros Richard Kiel, el eterno villano en tantas series y películas (por ejemplo, en el papel de Jaws en la película de James Bond *La espía que me amó*).

La hormona de crecimiento tiene una acción fundamental en el desarrollo de la masa muscular y en la solidificación de los huesos, es decir, en el crecimiento corporal. (Y, como vemos, en el de muchos personajes de ficción.)

El crecimiento es un proceso muy complejo que requiere la acción coordinada de varias hormonas. La GH tiene efectos muy importantes sobre el metabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos. En cuanto al metabolismo proteico, estimula el anabolismo de las proteínas en muchos tejidos, efecto que aumenta la incorporación de aminoácidos y la síntesis proteica, y disminuye la oxidación de proteínas. Con respecto a las grasas, potencia su utilización al estimular la ruptura de los triglicéridos y su posterior oxidación en los adipocitos.

En cuanto al metabolismo de los carbohidratos, nuestro país tuvo un papel muy importante en su estudio a través de la figura del Premio Nobel de Fisiología (1947), Dr. Bernardo Houssay, quien descubrió que la hipofisis, y en particular la hormona de crecimiento, influía en el desarrollo de la diabetes dado que comprobó que la GH suprime la capacidad de la insulina para estimular la captación de glucosa en tejidos periféricos y aumenta la síntesis de glucosa en el hígado.

#### Control de la secreción de la hormona de crecimiento

Si bien la producción y secreción de la GH están reguladas por varios factores, entre ellos, el estrés, el ejercicio físico, la nutrición, el sueño, la fiebre y la hormona de crecimiento misma, su control primario proviene de dos hormonas hipotalámicas (la GHRH que estimula y la somatostatina, que inhibe la liberación de la hormona de crecimiento) y de una hormona estomacal (la grelina) que la

estimula. Además, como en todo eje hormonal, su secreción es parte de un sistema de retroalimentación negativo.

Las concentraciones basales de GH en sangre (por ejemplo, en ayunas y sin hacer ejercicio son muy bajas. En niños y adultos jóvenes, el período más intenso de liberación es poco después de iniciado el sueño profundo. (¡Qué bueno dormir la siestita cuando uno es chico! ¡Mamá, no me despiertes que estoy creciendo!)

Al mencionar las condiciones conocidas como enanismo, gigantismo o acromegalia no hicimos más que resaltar los efectos visibles que una secreción alterada de esta hormona genera en el individuo. Estos desórdenes pueden provenir de una lesión hipotalámica, hipofisaria o de las células blanco.

Desde el punto de vista clínico, una deficiencia en la síntesis o secreción de GH, o en su unión con el receptor puede evidenciarse en un retraso en el crecimiento o en enanismo. La manifestación final dependerá de la edad a la que aparezca el desorden y puede tratarse de una enfermedad hereditaria o adquirida.

En cuanto a la secreción excesiva, también depende mucho de la edad a la que comience y en general involucra dos desórdenes bien distinguibles. Por un lado, el gigantismo, que comienza en niños pequeños o adolescentes y suele estar causado por un tumor en los somatotropos. Uno de los gigantes más famosos del mundo, que murió a los 22 años, era un hombre llamado Robert Wadlow, quien pesó 3,86 kg al nacer, a los 5 años pesaba 47,63 kg y medía 1,62 m y alcanzó una altura de 2,68 m y un peso de 222 kg.

El otro es la acromegalia, que se da en adultos y suele ser el resultado de tumores pituitarios benignos. Su aparición se produce en forma gradual a lo largo de varios años y sus signos clínicos característicos incluyen el crecimiento excesivo de las extremidades, la hinchazón de tejidos blandos, diversas anomalías en la estructura de las mandíbulas y enfermedad cardíaca. Asimismo, el exceso de GH y de factor de crecimiento similar insulina tipo 1 (*Insulin-like growth factor IIGF-I*) puede llevar a desarreglos metabólicos, entre ellos la hiperglucemia.



### La hormona de crecimiento humana

Como acabamos de ver, la GH desempeña un papel importantísimo en el desarrollo corporal y cualquier deficiencia en su síntesis provoca patologías, tales como el enanismo, o un crecimiento proporcionado pero muy inferior a las curvas correspondientes a la edad cronológica del individuo. Una posible solución para este problema es la administración exógena de esta hormona, en forma de inyecciones repetidas hasta normalizar el crecimiento. El problema en este tratamiento radica en que únicamente se puede utilizar hormona de crecimiento humana, no sólo por la respuesta inmune de nuestro cuerpo sino también porque la hormona de crecimiento de otros animales no necesariamente tiene el mismo efecto en humanos.

Considerando que es sintetizada por la glándula hipófisis anterior, se imaginan ustedes que para obtener la cantidad necesaria para satisfacer la demanda de todas las personas afectadas se debería recurrir a un número de hipófisis excesivamente grande. (¿Algún voluntario que desee donar su hipófisis? La guillotina está lista...)

Entonces, ¿qué se puede hacer para asegurar la provisión adecuada de hormona para quienes la requieran? En nuestro país, gracias a la decisión de algunos investigadores de incluir en la investigación básica la transferencia tecnológica, hubo grandes avances en lo que se conoce como biotecnología, que en el caso que nos ocupa involucra además la ingeniería genética. Dado que desde los años setenta se sabe cómo cortar el material genético en forma específica mediante la acción de enzimas de restricción, es posible combinar ADN de distintas fuentes y generar un material transgénico que, introducido en un animal, lo convierte en un animal transgénico, si es que este lo acepta y mantiene.

Como excede el tema de este libro no profundizaremos más en esta cuestión.<sup>23</sup> Saber que la combinación del conocimiento acerca

<sup>23</sup> Este tema se amplía un poco más en el Apéndice: Bioenergética y biología molecular.

de cómo manipular el material genético y la posibilidad de introducirlo en un embrión puede llevar a que el animal resultante posea información que, si bien toma como propia y la procesa como tal, pertenece a otro organismo diferente. Por ejemplo, hoy en día en nuestro país tenemos vacas transgénicas que producen hormona de crecimiento humana y la liberan en la leche. Así, estos animales se han convertido en verdaderas fábricas ambulantes a las que simplemente hay que ordeñar para obtener, luego de un proceso de purificación adecuado, la cantidad necesaria de GH humana para el tratamiento de pacientes. Y este procedimiento asegura, además, que el producto esté libre de temibles virus humanos.

Como dijo uno de los investigadores involucrados en el proyecto, "estas vacas valen más que la gallina de los huevos de oro".

### Finalmente, ¿por qué no?, unas palabras sobre las hormonas anabólicas

Muchos buscan en las hormonas una solución rápida para lograr un determinado desarrollo físico sin necesidad de hacer ejercicio o dieta. Si bien es cierto que las hormonas conocidas como anabólicas (por sus efectos de formación, más que de degradación, en el metabolismo sintético) influyen en el desarrollo de la masa muscular, su uso está totalmente contraindicado en el caso de personas que presenten una falta de musculatura extrema, como la que se da, por ejemplo, en un prisionero de un campo de concentración, donde la carencia energética por una ingesta de alimentos inadecuada hace que el organismo recurra a la degradación de proteínas para asegurar su supervivencia.

En una persona bien alimentada que se ejercite adecuadamente el desarrollo muscular irá produciéndose en forma gradual y acorde al ritmo natural que vaya imponiendo el propio organismo. Todo perfectamente balanceado y regulado.

¿Qué sucede si queremos acelerar este proceso mediante anabólicos? Estos son preparados sintéticos con propiedades muy si-



milares a las hormonas masculinas (testosterona) que, como ya dijimos, son sintetizadas en forma natural por el propio organismo creando un muy delicado equilibrio. Tal como vimos que sucede en la reproducción, el ejercicio aumenta la concentración hormonal en sangre de manera natural. Si hacemos ingresar un análogo hormonal por otra vía (exógena) el organismo dejará de producirlo y se generará una desregulación de la vía correspondiente. Una sobredosis hormonal, no controlada por el propio cuerpo, puede traer consecuencias indeseables que el supuesto efecto benéfico enmascara. Entre ellas, la muerte. Y la historia, por desgracia, nos provee de varios de estos casos.

Por eso, nada mejor que una vida saludable basada en una dieta balanceada y ejercitación física. Cuando se produce una carencia nutricional, es el médico especialista el encargado de diagnosticar y recetar lo que haga falta para que el cuerpo pueda seguir regulando su homeostasis.

## 8. El laboratorio y las hormonas

¿Cuántas personas de nuestro entorno han ido a un laboratorio de análisis clínicos para dejar una muestra de sangre porque necesitaban conocer los valores sanguíneos de determinadas hormonas? ¿Sabemos qué ocurre con esa muestra y qué información puede obtener el médico a partir de esos datos?

Imaginen a alguien con un problema endocrinológico que puede deberse a una secreción hormonal disminuida, como es el caso de un hipogonadismo hipogonadotrófico, es decir, un desarrollo pobre de las gónadas (testículos, por ejemplo), ocasionado probablemente por una concentración reducida de gonadotrofinas circulantes (sanguínea). ¿Cómo hace el laboratorista para determinar la concentración de una hormona en sangre? Utiliza una técnica conocida como radioinmunoensayo, que consiste en dirigir un anticuerpo contra la hormona cuya concentración se desea determinar. ¿Cómo se obtiene ese anticuerpo? Se consigue inyectándole hormonas humanas del tipo proteicas, como las gonadotrofinas, a un animal (puede ser un conejo o una cabra), dado que, frente a ellas, este generará anticuerpos porque su sistema inmune no las reconocerá como propias. Una vez conseguida una buena cantidad, se los purifica y se los conserva en forma apropiada.

Ahora bien, el paciente va al laboratorio y se le hace una extracción. De esta muestra, el bioquímico deberá conocer la cantidad de una hormona determinada que circula por volumen de sangre (por ejemplo, por cada 100 mL de fluido sanguíneo). Para hacerlo, utilizará una molécula patrón, que no es otra cosa



que la hormona misma purificada, y, por supuesto, decidirá de antemano qué cantidad colocará en cada tubo de ensayo. En cada uno se introducirá una cantidad apropiada de anticuerpo, una cantidad variable de hormona patrón y (y aquí viene la parte interesante) una cantidad fija de la misma hormona patrón pero marcada radiactivamente.

Este es el punto en que alguno de ustedes abrirá los ojos bien grandes y pensará: "¿Radiactivo?, ¡qué horror!". Pero no hay que asustarse tanto (si se maneja con cuidado y se sabe cómo trabajar con la sustancia radiactiva, el peligro se reduce mucho. Además, los isótopos radiactivos que se utilizan comúnmente en los laboratorios de radioinmunoensayos son los menos peligrosos). ¿Para qué hace falta una hormona radiactiva? Para que el laboratorista pueda determinar la concentración en sangre debe tener un patrón de comparación, es decir, una curva de calibración con la cual comparar la variación en un parámetro determinado y correlacionar esa variación con cierta concentración de sustancia. Esta curva se construye con la hormona patrón y el parámetro cuya variación compara es la unión de hormona radiactiva al anticuerpo.

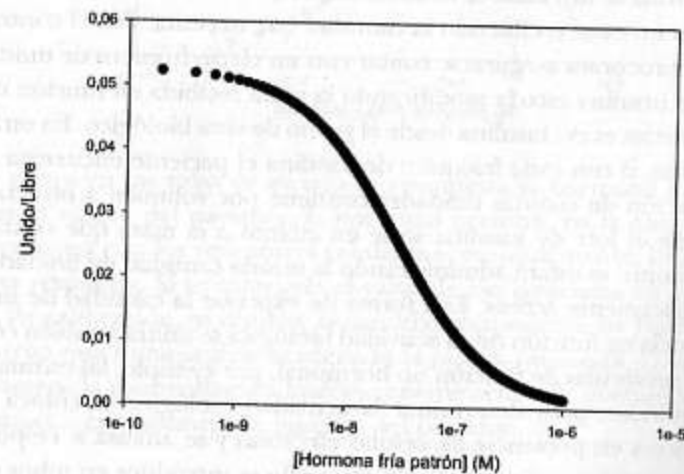
Imaginen la situación dentro del tubo de ensayo: tenemos anticuerpo, hormona radiactiva y hormona no radiactiva (patrón). Tanto la radiactiva como el patrón se unirán a los sitios libres del anticuerpo. En realidad, la unión de la hormona radiactiva es la única que puede determinarse por la propiedad que tiene la radiactividad de modificar la materia cuando interactúa con ella. En este caso, ese cambio consiste en la emisión de una luz que puede ser fácilmente detectada y cuantificada.

Como en cada tubo de ensayo se mantiene constante la cantidad de anticuerpo y la de hormona radiactiva, a medida que se vaya aumentando de a poco la cantidad de hormona no radiactiva (patrón), esta competirá con la radiactiva por los pocos sitios disponibles de anticuerpo y, eventualmente, la radiactividad unida irá disminuyendo. Este descenso, sin embargo, será proporcional a la cantidad de hormona no marcada que haya en cada tubo. De esta

manera, se puede construir una curva de calibración con la que se comparará la muestra incógnita del paciente.

Ahora, ¿qué se hace con la muestra del paciente? En otro tubo de ensayo se reemplaza la hormona patrón por un volumen pequeño de la sangre de este. Como la sangre contiene una cierta cantidad de hormona, competirá con la radiactiva y generará un desplazamiento en la marca radiactiva del anticuerpo. Esta caída en la radiactividad unida se interpola en la curva de calibración y, de esta forma, se obtiene la cantidad equivalente de hormona que hay en la sangre y que fue capaz de generar un cambio en el parámetro medible.

Cuanto mayor sea la concentración de hormona en sangre, más grande será la caída en la radiactividad unida al anticuerpo.



Cuando a los pocos días uno vuelve al laboratorio a buscar los resultados, lo que obtiene es un número que indica la cantidad por volumen de sangre que fue capaz de desplazar a la hormona radiactiva, que equivale al patrón que se utilizó para la curva de calibración. Y este resultado se contrasta con los valores considerados normales para esa hormona y para un individuo de las mismas



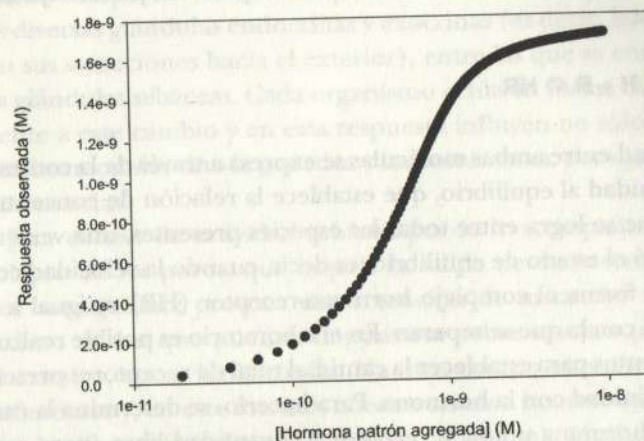
características que el paciente (edad, sexo, estado del ciclo reproductivo en el caso de las mujeres, etc.).

Pero esto no termina aquí: a veces también es necesario cuantificar una hormona en función de su actividad biológica.

La actividad biológica de una hormona es su capacidad intrínseca para conseguir que una célula responda a su acción. Para que se den una idea de lo que esto significa, piensen en lo que les sucede a las personas diabéticas que deben inyectarse insulina. La insulina es una hormona proteica y, en tanto tal, se la puede pesar y disolver en un determinado volumen de diluyente, y asimismo una cierta masa de esta puede ser inyectada. Pero, dado que esa masa podría incluir hormona que se hubiese dañado durante la preparación, el almacenaje, etc., no siempre contendrá hormona biológicamente activa. Si la persona se inyectase la insulina teniendo en cuenta sólo la masa, podría no estar recibiendo la cantidad que necesita. Por el contrario, si procurara asegurarse contar con un cierto número de unidades de insulina estaría modificando la masa recibida en función de cuán activa es esa insulina desde el punto de vista biológico. En otras palabras, si con cada frasquito de insulina el paciente encuentra la indicación de cuántas unidades contiene por volumen a inyectar, aunque el lote de insulina varíe en cuanto a la masa que contiene siempre se estará administrando la misma cantidad de unidades biológicamente activas. Esta forma de expresar la cantidad de una sustancia en función de su actividad biológica se utiliza también con otras moléculas de función no hormonal, por ejemplo, las enzimas.

Entonces, para determinar la actividad biológica se coloca la hormona en presencia de células efectoras y se analiza si responden o no a la acción hormonal. Para ello se introduce en tubos de ensayo una cantidad constante de células (o se ponen en cultivo) a las que se les van agregando cantidades crecientes de hormona patrón, cuya concentración conocemos. Con esto construimos otra curva de calibración, pero esta vez lo que medimos es la respuesta que la hormona desencadena en función de la cantidad que interactúa con las células. Este tipo de curva se denomina curva dosis-respuesta y tiene una forma sigmoidea que parte de un valor para

una concentración cero de hormona, que se llama respuesta basal (es la respuesta que las células son capaces de generar por sí solas, sin la acción hormonal exógena), que va aumentando lentamente hasta llegar a un máximo de respuesta.



Si ahora en un tubo de ensayo se reemplaza la hormona patrón por la sangre del paciente, la hormona presente en la sangre interactuará con los receptores celulares y, eventualmente, llevará a una respuesta. Si se interpola el valor de esa respuesta en la curva de calibración, se obtiene la cantidad equivalente de hormona patrón que hubiese desencadenado la misma respuesta. Con esto sabemos la concentración biológicamente activa de hormona que contiene ese volumen de muestra del paciente.

### Experimentos con hormonas

Hemos hablado de las hormonas, su mecanismo de acción, la respuesta de los tejidos e incluso vimos muchas patologías y, en todos los casos, siempre hubo un denominador común: el receptor al que se unen, que es el encargado de mediar en la acción de estas.



Pero todavía no hemos dicho nada acerca de cómo se determina la presencia de estos receptores, qué cantidad posee una célula o cuál es la afinidad que estos tienen para captar la hormona.

Imaginen la situación dentro del tubo de ensayos: el receptor y la hormona interactuando. La ecuación química que refleja este hecho es:



La afinidad entre ambas moléculas se expresa a través de la constante de afinidad al equilibrio, que establece la relación de concentraciones que se logra entre todas las especies presentes, una vez que se alcanzó el estado de equilibrio, es decir, cuando la velocidad con la que se forma el complejo hormona-receptor (HR) es igual a la velocidad con la que se separan. En el laboratorio es posible realizar experimentos para establecer la cantidad total de receptores presentes y su afinidad con la hormona. Para hacerlo, se determina la cantidad de hormona unida al receptor y la cantidad libre (pero esto ya es materia de un curso de endocrinología que, seguramente, los lectores que hayan llegado hasta aquí estarán ansiosos de seguir).

#### **Pero... ¿y esos granitos?**

Nuestro cuerpo está recubierto por piel y esta conforma la primera línea de defensa contra las bacterias que están presentes en el ambiente. Otra parte de esa defensa consiste en la capacidad de expulsar productos de desecho a través de la sudoración. Para preservar esta cubierta en buen estado, nuestro organismo la mantiene lubricada, a fin de evitar quebraduras que podrían ser puertas de ingreso para agentes infecciosos. Esta lubricación se logra a través de las secreciones de nuestras glándulas sebáceas, que están distribuidas en toda la superficie corporal.

Debido al profundo efecto que tienen nuestras hormonas sobre el metabolismo celular, al momento del despertar puberal el cuer-

po recibe un impacto hormonal que lo pone a funcionar como nunca antes lo había hecho, y comienza todo el desarrollo que lo llevará a la adultez, mediante la maduración de los sistemas que en su mayoría tienen que ver con la reproducción.

Este "despertar" hormonal provoca alteraciones profundas en las diversas glándulas endocrinas y exocrinas (es decir, las que vierten sus secreciones hacia el exterior), entre las que se encuentran las glándulas sebáceas. Cada organismo actúa en forma diferencial frente a este cambio y en esta respuesta influyen no sólo los sistemas hormonales sino la genética y las costumbres, por ejemplo, las alimentarias.

Este exceso de actividad sebácea puede ir acompañado de un colapso de los poros, que impide la salida de esas secreciones, y por consiguiente provoca una retención de sustancias tóxicas, e incluso de las que pueden depositarse sobre nuestra piel desde el exterior, como las bacterias. Nuestro cuerpo entonces trata de defenderse y, en este intento, nuestro sistema inmune envía al ataque las líneas de defensa (en forma de células). Muchas de ellas mueren en el camino, formando lo que conocemos como pus. Si este ataque adquiere mayores proporciones, un simple "granito" puede convertirse en acné y traer consecuencias estéticas más profundas.

Una dieta balanceada, una vida saludable y una buena higiene personal reducen en gran medida la aparición de esos granitos, aunque, por supuesto, no siempre podemos escapar a nuestro condicionamiento genético.



## Palabras finales

Uno nunca deja de aprender y, cuando puede enseñar y transmitir a otros lo aprendido, siente que ha cumplido una misión muy importante. Este libro me ha llenado de satisfacción porque me permitió ordenar ciertas ideas y tratar de hacerlas llegar a un público (es de esperar) amplio y no necesariamente conocedor de estas cuestiones.

No ha pretendido ser, ni puede serlo, un tratado sobre hormonas, sino la compilación de lo que creí importante que la gente supiera. Por supuesto hay libros más adecuados y exhaustivos sobre este tema, y muy especializados. Este ha intentado ser sólo un comienzo y un lindo ejercicio mental como para que se animen a seguir adelante.

Las hormonas y las respuestas del organismo frente a ellas están en boca de todos, tal como lo prueba la siguiente frase de Mae West, una célebre actriz de los años 1930: "¿Eso que está en tu bolsillo es una pistola o simplemente estás contento de verme?". Le hizo este comentario al policía que le habían asignado para que la escoltara hasta su casa en febrero de 1936, en una estación de tren de Los Ángeles, cuando volvía de Chicago. Luego la repitió, esta vez dirigiéndose a George Hamilton, en su última película, *Sextette*, de 1978.

En la misma línea está el chiste del campanazo: un sacerdote sube a un colectivo y se para al lado de una mujer despampanante. La mira y exclama: "¡Qué campanazo!". La chica lo mira, pero no entiende a qué se refiere y se desentiende de él. Después de que



el sacerdote repitiera dos veces más la misma expresión, la muchacha, intrigada le pregunta:

—Discúlpeme, padre, ¿por qué cada vez que me mira dice “¡qué campanazo!”?

A lo que el sacerdote le responde:

—¡Qué campanazo si mi sotana fuese de metal!

Efectivamente, las hormonas están en todos lados.

## Apéndice

### Bioenergética y biología molecular

Como en algunos de los capítulos se utilizaron términos que no necesariamente resultan familiares para todos los lectores, he aquí una pequeña ayudita.

Para poder cumplir con su función de reproducirse y crecer, cada célula necesita obtener energía de algún lado para realizar el trabajo que significa sintetizar los distintos componentes celulares, moverse, dirigir sus moléculas a lugares determinados hacia adentro o hacia afuera, etc. Todos sabemos que el trabajo requiere esfuerzo y que ese esfuerzo significa usar energía. La célula no escapa a esto y, por lo tanto, de algún lado necesita obtener energía útil.

Los humanos no podemos hacer fotosíntesis y, por lo tanto, debemos buscar una fuente alternativa de energía y la encontramos en los alimentos, donde tenemos representantes de por lo menos tres clases: hidratos de carbono (conocidos como azúcares), lípidos (conocidos como grasas) y proteínas. Los alimentos, que no son otra cosa que moléculas más complejas, se unen a través de enlaces energéticos, es decir que cada molécula en sí misma posee cierta cantidad de energía asociada a su estructura. Por consiguiente, la célula, al recibir alimentos, obtiene moléculas con una carga energética asociada (una suerte de “valor agregado”).

¿Cómo utiliza esa energía? Por medio de reacciones químicas, que involucran cambios o transformaciones de la materia en procesos llamados caminos metabólicos. Estos caminos metabólicos, como vimos anteriormente, están formados por etapas que llevan de una molécula a otra y que, para su transformación, pueden ne-



cesitar o liberar energía. Recordemos que esta no puede ni crearse ni destruirse, sólo transformarse, y por eso es que la célula lo único que hace es aprovechar un tipo de energía para convertirla en otra útil que le permita realizar cierto trabajo. Generalmente la conserva en forma de moléculas (por ejemplo, ATP, adenosina trifosfato), cuya hidrólisis (es decir, la ruptura por acción del agua) está acompañada por una liberación de cierta cantidad de esa misma energía.

Imaginen lo siguiente: están de pie frente a una cascada o una catarata y se quedan mirando esa cantidad impresionante de agua que cae sin cesar. Alguien puede pensar si esa fuerza podría aprovecharse como fuente de energía y la respuesta es que sí, por supuesto. Así que se construye una gran rueda doble con escalones que conecten ambas partes y se coloca de forma tal que gire libremente a la par del agua. Ese movimiento continuo de la rueda puede acoplarse, mediante una soga, al levantamiento de un peso que se encuentra a una determinada altura. Veán lo que hemos hecho: aprovechando la energía del agua al caer la unimos a otro movimiento (rueda) y realizamos un trabajo (levantar un peso). Algo parecido sucede al enchufar un motor: mediante el paso de electrones (corriente eléctrica) lo ponemos en funcionamiento para mover un auto, levantar un peso, etc. Aquí también aprovechamos la energía contenida en el flujo electrónico para realizar un trabajo.

Del mismo modo, la célula usa alguna de estas dos formas de energía para trabajar: por un lado, la que está contenida en los enlaces moleculares y por otro la eléctrica, que se genera en las mitocondrias como si fuesen verdaderos grupos electrógenos.

### Energía y tiempo

Para vivir, la célula necesita que muchas reacciones bioquímicas se den en forma rápida. Algo ya señalamos en el capítulo en que equiparábamos el camino metabólico con una línea de produc-

ción industrial, donde dijimos que las enzimas eran las moléculas que catalizaban, es decir, que aceleraban las reacciones químicas que se producían dentro de las células.

Pero ¿qué son las enzimas? En su gran mayoría son proteínas (y para los propósitos de este libro nos quedaremos sólo con esto) y, como toda proteína, están constituidas por aminoácidos. Del repertorio de veinte aminoácidos comunes que tenemos en nuestro organismo, la combinación de (muchas veces) cientos de ellos da origen a una amplísima variedad de proteínas que se van plegando en el espacio para poder alcanzar una cierta estabilidad termodinámica, algo así como un estado en el que todos los átomos que constituyen la proteína tratan de estar en buenos términos con sus vecinos y con el ambiente, que también está constituido por moléculas (en el caso de las células, sobre todo de agua). ¿Qué significa estar en buenos términos? Significa que, una vez que la proteína es sintetizada, al encontrarse en un ambiente acuoso trata de adaptarse a él sin entrar en conflicto ni consigo misma ni con las moléculas de agua que la rodean. Para lograrlo empieza a establecer relaciones "amistosas", cuando las cargas permiten formar uniones estables, o de "enemistad", cuando las cargas o los ambientes no son propicios como para una interacción sostenida en el tiempo. Ejemplo de estas últimas son los intentos de compatibilizar una zona hidrofóbica (es decir, que aborrece el agua) con un ambiente acuoso. Menudo problema, pero como en la proteína tenemos muchos aminoácidos que prefieren los ambientes hidrofóbicos y otros que son hidrofílicos (o sea, "amantes del agua"), podemos tener situaciones en que se ayuden mutuamente y lleguen a una especie de solución de compromiso que se denomina estado nativo o funcional.

Ahora bien, ¿en qué consiste este estado? Supongan que en una reunión multitudinaria, a la que van a asistir personas serias, hay adolescentes vestidos de manera muy informal y también están sus padres, de estricta etiqueta. Cuando comienzan a aparecer los señores serios, a quienes los padres de los adolescentes —que no apreciarían mucho verse rodeados de esa juventud mal vestida— desean



conocer, una forma de hacer que estos jóvenes pasen inadvertidos, e impedir que interactúen con esos señores, es ocultarlos detrás de padres bien vestidos, que quedarían frente a los visitantes mientras sus hijos interactuarían entre ellos evitando ser vistos.

Algo parecido ocurre con las proteínas que, frente a un ambiente polar como el del agua tienden a enviar hacia el interior de la molécula a aquellos aminoácidos "impresentables", los hidrofóbicos, mientras dejan en el exterior a los más adecuados, los hidrofílicos. Como podrán imaginarse, es imposible esconder a todos los hidrofóbicos; por eso, la estructura nativa consiste en alcanzar una cierta estabilidad energética, que es la que asegura que la proteína pueda cumplir con su función en el lugar en que le toque actuar.

Cuando se alcanza esta estructura nativa, las enzimas forman "bolsillos" o "huecos" que sirven de punto de anclaje para las moléculas cuya transformación, en productos útiles o de desecho, tienen que catalizar. Estos espacios se llaman sitios activos, y son muy similares a los bolsillos de interacción que encontramos en los receptores proteicos que reconocen a las hormonas.

La gran diferencia es que el sitio activo de una enzima, además de reconocer en forma específica a su correspondiente molécula, también la convierte en un producto diferente. Por el contrario, el del receptor se limita a reconocer a la hormona o al ligando, aunque también en forma específica, pero sin transformarlos: la respuesta se da por los cambios conformacionales inducidos por esta interacción.

Viendo la cantidad de información que existe, y la variedad de actividades en las que se encuentran involucradas las proteínas, es lógico que los científicos estén interesados en saber cuántas y cuáles son y cómo se interrelacionan. Es a esto a lo que se dedica el Proyecto Proteoma (el proteoma es el conjunto de proteínas de una célula y sus interacciones). Pero, antes de la proteómica (es decir, el estudio de las proteínas y sus interacciones), hubo otro proyecto, el Proyecto Genoma, y en particular el Proyecto Genoma Humano, que fue el que más prensa tuvo entre los años 1990 y 2004, cuando se lo dio por finalizado.

## Nosotros y los genes

Hasta ahora hemos visto que la célula depende de la energía que logre obtener de los alimentos a través de caminos metabólicos, los cuales están formados por reacciones químicas ordenadas en etapas que la acción de una enzima acelera. Resulta lógico pensar entonces que la arquitectura de esos caminos, su regulación y el ciclo vida-muerte de una célula debe estar en cierto modo programado para evitar un descontrol que pueda llevar a la enfermedad o a la muerte de la célula o del organismo.

Pues bien, la computadora central de toda célula (tanto procarionota como eucariota) es el ADN o ácido desoxirribonucleico, llamado así por la característica de las unidades químicas que lo forman, en especial el azúcar, que sirve de nexo entre la base nitrogenada (como ya vimos) y el fosfato que une los distintos nucleótidos. El ADN contiene toda la información que la célula necesita para construir las diversas moléculas proteicas y nucleotídicas que realizan todas las funciones celulares y, en cierto modo, también controla la formación de las complejas estructuras subcelulares que encontramos en los eucariotas (mitocondrias, lisosomas, Golgi, etc.). El conjunto de toda la información genética de una célula es el genoma, y el Proyecto Genoma Humano consiguió descifrar la ubicación precisa de los 3000 millones de unidades nucleotídicas que constituyen la información genética humana.

Tomemos un ejemplo más cercano para entender mejor esta idea. Los hispanohablantes utilizamos un código basado en las 27 letras del alfabeto. Al combinarlas somos capaces de formar palabras y, con ellas, podemos armar frases, que al dirigirlas a otros conforman la base de una transferencia de información que llamamos conversación o diálogo. Pero, además, podemos escribirlas y generar libros y construir bibliotecas donde almacenar esa información para que cualquiera que la necesite la encuentre disponible y pueda utilizarla. Esto mismo es lo que hacen nuestras células al guardar y utilizar la información génica.



Veamos de qué modo: como ya señalamos, la molécula de ADN es una cadena doble que mantiene asociadas hebras individuales por una interacción muy específica (los puentes de hidrógeno) entre moléculas complementarias en la relación Adenina-Timina y Citosina-Guanina. Estas cuatro moléculas son las letras del alfabeto con el que la célula construirá las palabras adecuadas para armar las frases con las que se sintetizarán las proteínas. ¿Cómo ocurre todo esto dentro de la célula? Imaginemos que estamos dentro de una célula eucariótica que, tal como ya vimos, posee su ADN encerrado dentro de una membrana nuclear. Este núcleo constituye la biblioteca celular. En ella, tal como ocurre en las que conocemos, los libros se encuentran ordenados según temas generales (Medicina, Biología, Arte y demás). En el núcleo de cada célula de nuestro organismo, esos libros van a estar ordenados también por temas generales y a estas grandes áreas las llamamos cromosomas. De los 46 cromosomas que contiene cada uno de nuestros núcleos (hay un núcleo por célula), la mitad la aporta nuestro padre y la otra nuestra madre. Esto significa que, en realidad, tenemos 23 pares de cromosomas, que se denominan homólogos porque cada par contiene información similar y se diferencian por el progenitor del que provienen. Ahora bien, de estos 23, uno de cada padre se denomina cromosoma sexual (X o Y) porque lleva información fundamental para que el individuo se desarrolle como mujer o varón. De este modo, un organismo que en sus células presenta la dupla XX será mujer y uno que presente XY será varón.

Los 22 pares restantes se denominan somáticos, porque tienen que ver mucho más con la formación de los diversos órganos, el color del cabello y de los ojos, y llevan la información para que la célula pueda sintetizar las proteínas que, entre otras cosas, serán responsables de manejar y regular los caminos metabólicos (no olvidemos que también necesitamos estructura y para eso existen proteínas como el colágeno, por ejemplo).

Cada cromosoma o área general del conocimiento posee, ordenados en estanterías (o *loci*, plural de *locus*), los genes o unidades transcripcionales, que no son otra cosa que los libros donde la cé-

lula encuentra la información que necesita utilizar en un momento determinado. Estos genes son, en comparación con el tamaño global del ADN humano, pequeñas secuencias de nucleótidos que llevan información muy particular (enseguida explicaré cómo la utiliza la célula).

Consideremos el caso en que la célula necesita sintetizar insulina. Como cualquiera en una biblioteca, va a buscar la información en el cromosoma adecuado, en el lugar (*locus*) correspondiente, hasta encontrar el gen (libro) que contiene la información para la síntesis de esta hormona. Si nuestras dimensiones fuesen similares a las moleculares, el gen con la información que codificará a la insulina no debería ser diferente de cualquier otra secuencia de nucleótidos, salvo por el hecho de que puede ser reconocido por una proteína con actividad de enzima llamada ARN polimerasa. Esta sigla significa ácido ribonucleico (al igual que el ADN, recibe este nombre del azúcar que compone los nucleótidos) y polimerasa alude a que su actividad enzimática consiste en polimerizar (es decir, agregar en forma sucesiva unidades de nucleótidos que serán complementarios a la secuencia encontrada en una de las cadenas de los genes) ribonucleótidos hasta formar el ácido.

Aunque parezca muy complicado, ahora veremos que no lo es tanto. Como siempre que se forma una doble cadena de ácido nucleico, las bases se enfrentan en la forma A-T y C-G. Cuando la enzima es capaz de leer correctamente lo que dice una cadena y colocar la molécula correspondiente y complementaria en la nueva cadena de ARN que se va formando, sintetizar una cadena de ARN a partir de una de ADN resulta muy sencillo.

El problema surge por la compartimentalización de la célula eucariótica, que hace que la molécula de ADN se encuentre dentro del núcleo y que el lugar de síntesis de proteínas se localice en el citoplasma, es decir, fuera de la membrana nuclear, y entre esta y la membrana plasmática celular (la que define el borde/límite de la célula con el ambiente). Cada vez que la célula necesita información contenida en un gen del ADN no puede sacar ese gen del núcleo, usarlo en el citoplasma y volver a dejarlo en el lugar inicial



porque esto generaría una cantidad de errores impresionante y la muerte segura de la célula. Para llevarlo al ejemplo de la biblioteca, sería como querer sacar un libro incunable o del que existe una sola copia, para leerlo en casa, con el riesgo consiguiente de romper alguna de sus hojas o mancharlas y arruinarlo para siempre. La solución para poder utilizar la información de ese incunable sin sacarlo de la biblioteca es fotocopiarlo (obviamente con permiso del bibliotecario o del autor). ¿En qué consiste este fotocopiado para el material genético celular? En un proceso llamado transcripción en el que, tal como ocurre cuando nosotros transcribimos la información de un libro a un apunte, la información del gen es copiada textualmente en una nueva molécula de ácido nucleico llamada ARN. En este caso, la célula genera un pequeño cambio porque en el ADN la molécula de timina es reemplazada por uracilo en el ARN, de manera que no hay timina en el ácido ribonucleico y tampoco uracilo en el desoxirribonucleico. Fuera de esto, y dado que ambas reconocen como molécula complementaria a la adenina, no hay otro cambio y la información transcrita permanece intacta. Hay tres tipos de ARN —el mensajero, el ribosomal y el de transferencia— que desempeñan un papel muy importante y necesario en la síntesis de las proteínas. En el ejemplo que estamos usando, el mensajero lleva la información del gen para indicar el orden en que deben colocarse los aminoácidos que conforman la insulina, el ribosomal es el sustento sobre el que se asientan muchas proteínas para formar una estructura llamada ribosoma, que es el lugar en el citoplasma donde físicamente ocurrirá la síntesis de la proteína, y, finalmente, la transferencia, que tiene un rol fundamental que veremos a continuación.

Cuando la célula necesita sintetizar insulina y liberarla a la sangre, por ejemplo porque acabamos de comer un buen trozo de torta, el ascenso en los niveles de glucosa sanguínea funciona como una señal de aviso para las células que se encargan de sintetizar la insulina en los islotes de Langerhans ubicados en el páncreas. La ARN polimerasa localiza entonces dentro del núcleo, el cromosoma, dentro de este el *locus* donde se encuentra la insulina y den-

tro de ese *locus* el gen (libro) que posee la información necesaria. ¿Cómo reconoce la polimerasa, entre tantos genes (cerca de unos 20 000 entre todos los cromosomas de un núcleo de una célula humana), el de la insulina y, además, cómo sabe dónde posicionarse para que su sitio activo quede adecuadamente ubicado para catalizar la síntesis del ARN mensajero para insulina? Unas proteínas, llamadas factores de transcripción, son capaces de reconocer (también a través de bolsillos de interacción) secuencias específicas de nucleótidos que indican el comienzo de cada gen y, una vez ubicadas estas secuencias (llamadas promotores), puede marcar el lugar para que la ARN polimerasa se dirija en forma más directa. Son un auténtico sistema de posicionamiento GPS que le permite a la ARN polimerasa llegar y ubicarse. Una vez que encontró el gen para la insulina, su tarea como enzima consiste en colocar, uno a uno, los nucleótidos complementarios a la cadena que va leyendo (una de las dos del ADN) y, de este modo, sintetizar la molécula de ARN mensajero. Esta hace las veces de frases en una conversación. Si miramos atentamente la manera en que la información se va a procesar para lograr la síntesis proteica, un código de tres de esas bases indica una palabra (que llamamos codón) y el conjunto de los 64 tripletes (codones) que se pueden construir combinando 3 de las 4 letras (A, U, C o G) constituye la frase o ácido ribonucleico.

Todas las frases sintetizadas a partir de la lectura del gen de la insulina salen del núcleo por unos poros que tiene la membrana nuclear y se dirigen hacia los ribosomas. Estas estructuras son el escritorio donde apoyamos las fotocopias para poder leer la información que contienen.

Pero esto, que venía dándose tan fácilmente en la célula, tiene que enfrentar un grave problema al momento de ser utilizado por el ribosoma porque este último no entiende el código en que está escrito el ARN mensajero: el ribosoma está preparado para sintetizar proteínas, es decir, polímeros de aminoácidos, y lo que recibe es un ácido ribonucleico, esto es, un polímero de nucleótidos. Y ambos hablan idiomas diferentes.



Siguiendo con nuestro paralelismo entre el español y el código genético, supongamos que en medio de una conversación aparece una persona que comienza a hablar en chino. A menos que conozcamos esta lengua, no la entenderemos. La solución sería contar con alguien que oficiara de traductor, es decir, una persona que conociera ambas lenguas y pudiera interpretarlas. Pero dentro de la célula, ¿cómo hacemos para solucionar esta situación?

Aquí es donde aparece en escena el traductor celular, que no es otro que el ARN de transferencia. Este es capaz de elegir en forma específica el aminoácido que corresponde a una secuencia de 3 letras, denominada anticodón (¿se imaginan por qué?), y esta unión lo transforma en un traductor adecuado porque conoce ambas lenguas: la del ácido nucleico y la del aminoácido.

Como ya dijimos, hay 64 combinaciones posibles de nucleótidos para reconocer los 20 aminoácidos; esto constituye el código genético (un verdadero diccionario de traducción) y el anticodón que encontramos en el ARN de transferencia es, precisamente, la forma complementaria que permite que cada uno de los ARN de transferencia pueda reconocer al codón correspondiente al aminoácido que lleva unido a su molécula. Dicho de otro modo, cuando se necesita saber a qué aminoácido del diccionario corresponde la palabra AUG (en idioma nucleotídico) el ARN de transferencia asociará el anticodón UAC (también en idioma nucleotídico) con el aminoácido metionina, y solamente este aminoácido podrá ingresar en el lugar indicado por AUG en la frase del ARN mensajero. Si se continúa con la lectura en la dirección de movimiento del ARN mensajero relativa al ribosoma<sup>24</sup> (que aporta los espacios donde se ubicarán los respectivos ARN de transferencia y la enzima que cataliza la formación de los enlaces entre aminoácidos),

<sup>24</sup> Si estuviésemos parados sobre el mensajero, veríamos al ribosoma desplazarse en dirección contraria al movimiento del ácido nucleico. Esto se debe a que el ribosoma va "leyendo" la información desde un punto inicial hasta un punto de terminación.

irán incorporándose uno a uno los respectivos aminoácidos y, de este modo, se irá formando la proteína.

Este proceso por el cual se sintetiza una proteína a partir del ácido ribonucleico mensajero se llama traducción precisamente para indicar el cambio de lengua que se requiere para pasar a la proteína.

Una vez que la proteína se ha sintetizado se encuentra con un ambiente hidrofílico, que desencadena el plegamiento que ya mencionamos, hasta alcanzar la estructura nativa y funcional.

Entonces, siempre que veamos algo proteico, como un receptor hormonal interactuando con el ADN, debemos imaginarnos a la proteína plegada en el espacio y buscando zonas de reconocimiento espacial donde se unirá a través de sus bolsillos activos. Esta unión llevará a un cambio de conformación ya sea por la identificación de sitios promotores o mediante la unión a factores de transcripción que permiten o impiden la acción de la ARN polimerasa sobre la expresión de algún gen específico. Cuanto más específica sea la acción sobre un gen, más específico será el factor de reconocimiento del sitio promotor para identificarlo.

Por supuesto, el ADN también tiene que reproducirse y, a partir de una doble cadena de ácido nucleico, generar cadenas "hijas". El producto final de la duplicación del ADN es una nueva molécula que tiene su misma información y que, dadas las características del proceso, posee una cadena antigua y otra totalmente nueva. Es decir, luego de la duplicación del material genético la célula posee el doble de información y está lista para dividirse en dos células hijas. Cada una de estas tiene o la dotación cromosómica normal (mitosis) o la mitad, cuando se trata de una de las células germinales. En este caso, se generan cuatro células a partir de una, cada una con la mitad de la dotación genética (meiosis). Pero tampoco vamos a profundizar en este tema.



### Biotecnología e ingeniería genética

La biotecnología es un conjunto de disciplinas que confluyen para desarrollar un proceso que, utilizando organismos enteros (bacterias, células eucariotas, plantas o animales) o moléculas biológicas derivadas de aquellos (enzimas, por ejemplo), genera un producto o presta un servicio. En esta sentido, la producción de vino, por ejemplo, es un proceso biotecnológico porque aprovecha las levaduras y su capacidad de fermentación alcohólica para generar un producto. En cuanto a los servicios, uno de ellos puede ser utilizar ciertas algas para purificar aguas o algunas bacterias para que eliminen un derrame de petróleo en el océano. Como vemos, en sí la biotecnología no es un procedimiento peligroso o que involucre manipulación genética de ninguna especie.

Por su parte, la ingeniería genética consiste en la manipulación del material genético para modificarlo o para transferirlo a un organismo receptor. En este caso sí se modifica la información genética y, a veces, suele ser un paso que acompaña la biotecnología—sobre todo cuando el organismo a utilizar no cumple con los requerimientos genéticos que se necesitan para poder completar un proceso determinado—.

En este caso, para asegurar la estabilidad del organismo genéticamente modificado y la inocuidad de su uso en el ambiente será necesario realizar todos los controles experimentales y de las entidades responsables.

Esperamos que este apéndice haya permitido al lector entender aquellos términos utilizados en el libro que pudiesen resultarle confusos.

### Bibliografía recomendada

✗ **Francisco Vera**, *Científicos griegos*, Madrid, Aguilar, 1970, 2 vols.: este libro recopila fragmentos elegidos de científicos, historiadores y pensadores, como Pitágoras, Hipócrates, Demócrito, Platón, Aristóteles, Teofrasto, Eudemo de Rodas, Euclides y Aristarco, introduciendo a sus lectores en la grandiosidad de la mente humana. Permite ver que hace mucho tiempo otros individuos tuvieron las mismas preocupaciones e intentaron explicar la realidad que los rodeaba con menos recursos tecnológicos, pero con la siempre presente (aunque a veces no tan utilizada) inteligencia.

**Jerome F. Strauss III y Robert L. Barbieri**, *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, Saunders, Elsevier, 2009, 6ª ed.: excelente libro que trata todo lo referente a la endocrinología del sistema reproductivo, desde la fisiología hasta la patología. Para el estudiante de Medicina presenta también el manejo clínico de las enfermedades resultantes de los desórdenes endocrinos. Un libro muy completo para lectores de nivel avanzado.

**Bruce D. Weintraub**, *Molecular Endocrinology: Basic Concepts and Clinical Correlations*, Nueva York, Raven Press, 1995: este libro está escrito por una autoridad en la endocrinología molecular y abarca desde los conceptos básicos de los

distintos sistemas endocrinos hasta las correlaciones clínicas que pueden encontrarse en las patologías más comunes.

**Albert Lehninger, David L. Nelson y Michael M. Cox.** *Principios de bioquímica*, Barcelona, Omega, 2006, 4ª ed.: un clásico de la química biológica. Quienes deseen profundizar un poco más en los aspectos internos del metabolismo celular, su regulación y las moléculas involucradas encontrarán en esta obra, que es el material de consulta por excelencia para estos temas, muchas respuestas explicadas en forma didáctica y acompañadas de muy buenas ilustraciones.

**Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts y Peter Walter.** *Molecular Biology of the Cell*, Nueva York, Taylor & Francis, 2008, 5ª ed.: otro clásico de la biología celular y molecular. Excelentemente diseñado y con unos dibujos muy claros, es el libro para recomendar a quien desee saber más sobre estas cuestiones. Complementa en forma satisfactoria el de Lehninger porque profundiza los aspectos de la dinámica de los ácidos nucleicos y ahonda mucho más en las células y sus componentes.

**Química viva**, revista electrónica del Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA: <<http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar>>. En esta página web encontrarán artículos de interés sobre química biológica. Es una fuente de consulta no sólo para estudiantes sino también para profesores, en especial de escuela secundaria. Es solventada por docentes e investigadores que aman lo que hacen y disfrutan al compartirlo.

## Títulos de la colección Ciencia que ladra... Serie Clásica

### Agua salada y sangre caliente

Historias de mamíferos marinos

Luis Cappozzo

### Ahí viene la plaga

Virus emergentes, epidemias y pandemias

Mario E. Lozano

### Bío... ¿qué?

Biotecnología, el futuro llegó hace rato

Alberto Díaz

### Causas y azares

La historia del caos y de los sistemas complejos

Gabriel Mindlin

### Cielito lindo

Astronomía a simple vista

Elsa Rosenvasser Feher

### Cortar y pegar

Trasplantes de órganos y reconstrucción  
del cuerpo humano

Pablo Argibay