

Con-tro-lan-do la reproducción humana: el papel crítico de los canales iónicos



Foto: Archivo

Arturo Picones Medina^a, Arturo Hernández Cruz^b

Controlar la naturaleza en la que vivimos y de la cual formamos parte, ha sido una característica casi definitoria y hasta diagnóstica de los seres humanos. El grupo *Homo sapiens* se ha dedicado, si no desde su inicio como especie, sí al menos desde etapas muy tempranas de su evolución biológica y social, a modificar a su conveniencia el mundo material que lo rodea (y a inventar creativamente mundos inmateriales con fines similares). Lo que aquí nos ocupa, es uno de los controles que más nos ha costado conquistar: la producción de nuevos seres humanos como consecuencia de nuestra reproducción sexual. Dicha conquista dista bastante de ser perfecta. Los métodos más ampliamente utilizados son en buena medida inseguros, riesgosos al provocar efectos no pretendidos y, además, sesgados sobre uno de los sexos implicados (el femenino). A la mujer se le ha involucrado en mayor medida con los métodos de control de la reproducción (anticonceptivos) y ha sufrido también las consecuencias en su salud. La pregunta válida que surge es si el fin

justifica los medios. El hecho es que la población humana mundial ha alcanzado 7 mil millones y continúa aumentando estrepitosamente a una tasa de 75 millones por año. El encontrar un medio de control efectivo ha sido y continúa siendo apremiante. Un anticonceptivo (o contraceptivo) ideal debe ser seguro, eficaz, reversible y, particularmente, específico. Los hasta ahora desarrollados para las mujeres, no lo son. ¿Podría serlo alguno desarrollado para los varones? Ese es el tema central del presente texto.

Una vez inaugurada la aproximación molecular biofísica al estudio y explicación de los sistemas y los fenómenos biológicos (lo hizo Erwin Schrödinger al publicar su obra *What is Life?* en 1944), el identificar a las moléculas directamente responsables de toda estructura y función biológicas ha sido tarea central de la mayor parte de los objetivos científicos en esta disciplina, el área biomédica ha sido, sin lugar a dudas, una de las más exitosas. A lo largo de varias décadas de enormes esfuerzos para entender las bases últimas (léase moléculas) de la reproducción biológica, particularmente la humana, se ha llegado a identificar a algunas de ellas como críticas para el funcionamiento normal de los gametos femenino (óvulo) y masculino (espermatozoide). En este artí-

^a Jefe de la Unidad de Biofísica y Farmacología de Canales Iónicos. UNAM. México, DF.

^b Investigador de Carrera Titular C. Instituto de Fisiología Celular. UNAM. México, DF.

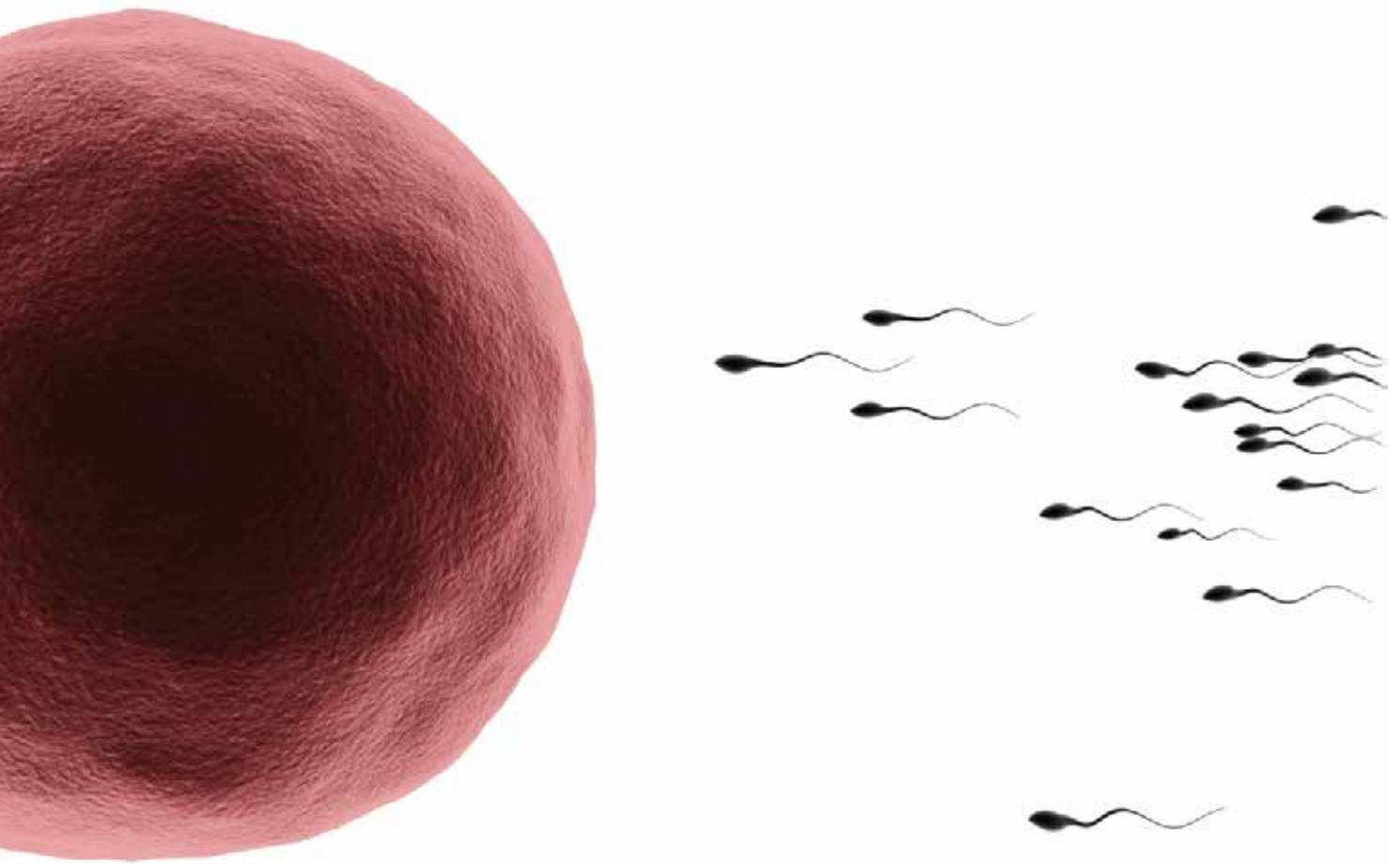


Figura 1. Representación del momento en que un espermatozoide entra en contacto con un óvulo.

culo nos ocuparemos de un tipo particular de estas moléculas, las proteínas integradas en la membrana celular plasmática, formadoras de vías de permeabilidad acuosa para iones libres en solución, es decir, los *canales iónicos*.

Una buena porción del proceso de formación y desarrollo de los espermatozoides humanos, y particularmente después de haber sido eyaculados en el tracto sexual femenino, experimentan fenómenos como la capacitación, la reacción acrosomal y la fertilización, procesos todos críticamente dependientes de la función normal de los canales iónicos que poseen. La indispensabilidad del correcto funcionamiento de esos canales iónicos en todos los procesos recién mencionados, es un hecho extensamente estudiado, descrito en gran detalle y corroborado ampliamente.

Los canales iónicos, como se esbozó en líneas anteriores, son moléculas proteicas especializadas en generar corrientes eléctricas a través de membranas celulares, esto es, permiten los flujos de partículas cargadas eléctricamente y libres en solución (se les llama iones), tales como los de sodio, los de potasio, los de calcio y otros; los mencionados son los más abundantes en los tejidos celulares.

Registrar corrientes iónicas al cruzar membranas celulares, no es tarea fácil. Para empezar, todo en este nivel es microscópico: las células típicamente miden unas cuantas millonésimas de metro ($1 \text{ mm} = 0.000001 \text{ m}$) y las corrientes generadas por un canal iónico típico representan a lo mucho algunos picoamperios ($1 \text{ pA} = 0.000000000001 = 10^{-12} \text{ Amperios}$; como punto de comparación, la corriente eléctrica que alimenta una computadora

portátil es de 4.65 Amperios). Estas minúsculas características se vuelven particularmente evidentes en los espermatozoides, ya que son de las células más pequeñas que existen en los vertebrados, implicando que también lo sean sus corrientes iónicas. Más limitante aún, su arquitectura celular es notablemente intrincada y compleja. Por si todo esto fuese poco, además se mueven constantemente, siendo este, claro está, un aspecto esencial de su fisiología. Se hace necesario entonces la intervención y el uso experto de microscopios, micromanipuladores, poderosos y complicados amplificadores electrónicos, computadoras, sistemas de aislamiento mecánico y eléctrico, varios otros instrumentos de medida y, sobre todo, personas con el entrenamiento y conocimiento necesarios para planear, realizar y entender toda esta evidente complejidad biológica y su abordaje experimental, es decir, científicos, que por encontrarse adiestrados en esta especialidad, reciben el nombre de electrofisiólogos. La forma más directa y poderosa con que hasta ahora se cuenta para el estudio de la actividad eléctrica, con el empleo de la instrumentación enlistada, es la llamada técnica de fijación del voltaje en micro-áreas de membrana, o simplemente *patch-clamp* (por su nombre en el inglés).

Se ha avanzado significativamente en la comprensión del papel que juegan los canales iónicos en la biología de los gametos masculinos. Para ello se emplean como modelos experimentales a los espermatozoides de ratón y de erizo de mar y, aún mejor, directamente analizando la electrofisiología de los espermatozoides humanos. Se tiene firmemente establecida la presencia de al menos dos de estos tipos de canales iónicos en espermatozoides humanos. Uno se denomina CatSper y es un canal preferencialmente permeable a iones de calcio. El otro es permeable a iones de potasio y recibe el nombre de Slo3. El funcionamiento normal de estos dos tipos de canales es imprescindible al asegurar la condición de hipermovilidad del espermatozoide, condición *sine qua non* para conseguir la fertilización del óvulo. Es claro entonces que un agente con la capacidad de bloquear el funcionamiento de alguno de estos canales, dejaría sin la facultad de moverse adecuadamente al espermatozoide y de allí

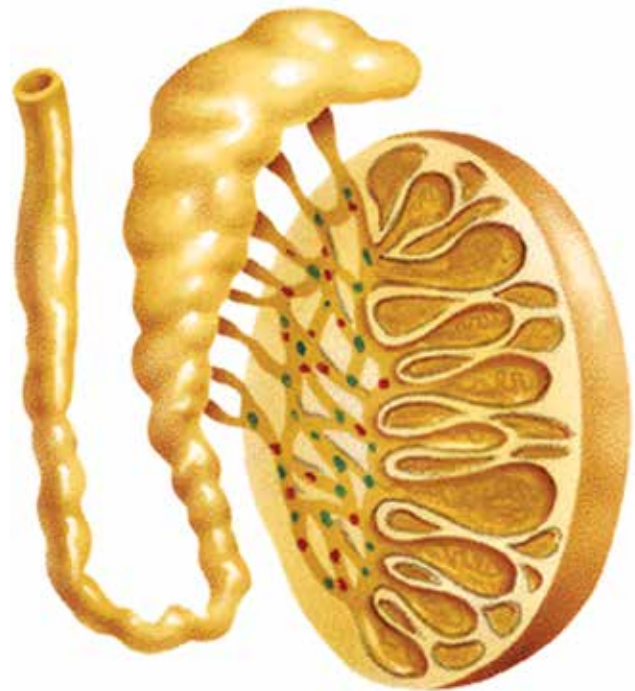


Figura 2. Ilustración representativa de un testículo de ratón, esencialmente similar al del humano.

la imposibilidad de la fecundación. Hasta donde se sabe, ambos canales se expresan exclusivamente en los espermatozoides y esta particularidad se torna de cardinal trascendencia en la búsqueda de un posible agente farmacológico que pueda constituir la base de un anticonceptivo masculino con las características mencionadas al principio: seguridad (ausencia de consecuencias indeseadas), eficacia (poderío en su acción), reversibilidad (efecto temporal regulado) y especificidad (actividad exclusiva sobre espermatozoides, excluyendo cualquier otro tipo de células en el organismo).

La búsqueda de compuestos químicos con acción farmacológica sobre canales iónicos, es decir, medicamentos, actuando sobre esta clase de moléculas, es una empresa de enorme interés, no solo para instituciones de investigación académica, sino también para las poderosas industrias farmacéutica y biotecnológica. Los canales iónicos, a pesar de su trascendental importancia por jugar un papel central en padecimientos patológicos que van desde diarrea hasta enfermedades degenerativas del sistema nervioso, pasando por arritmias cardíacas, insuficiencias inmunológicas y disfuncionalidades metabólicas, se han visto relegados en el proceso de

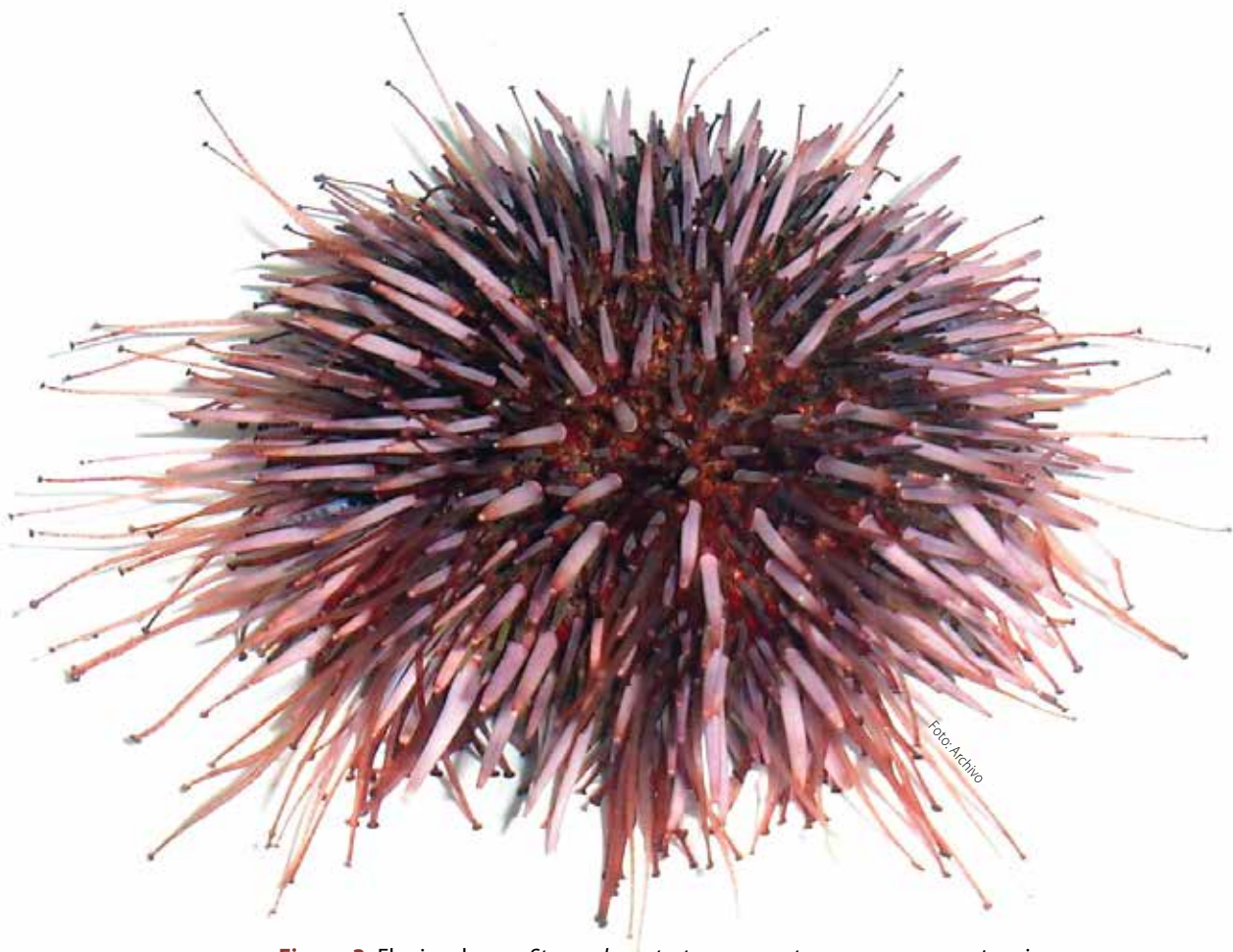


Figura 3. El erizo de mar *Strongylocentrotus purpuratus*, cuyos espermatozoides son un excelente modelo experimental para estudiar los del humano.

descubrimiento y desarrollo de agentes terapéuticos aplicables a muchas enfermedades asociadas con ellos (se les llama *canalopatías*), debido fundamentalmente a lo complejo y laborioso que implica su estudio y caracterización experimentales. La magnitud y extensión en tiempo de esfuerzos laborales e inversiones económicas que se requieren, han hecho que las mencionadas industrias hayan encontrado estos estudios prohibitivos. Esta situación ha venido modificándose radicalmente durante la última década con la advenimiento de nuevas tecnologías, base de una instrumentación aún más sofisticada, que ha revolucionado la técnica del *patch-clamp*, expandiéndolo formidablemente en sus capacidades de análisis y control experimentales al poderse efectuar, de manera automatizada, múltiples re-

gistros electrofisiológicos en paralelo, aumentando en al menos un orden de magnitud la capacidad de generar datos tan fidedignos, semejantes a los logrados con esta técnica realizada manualmente por un electrofisiólogo especializado. Esta automatización constituye una poderosa arma instrumental al acelerar de manera significativa la búsqueda de compuestos con acciones definidas sobre la funcionalidad de canales iónicos.

Pero, ¿dónde empezar a buscar estos compuestos? Durante las dos últimas décadas, la respuesta a esta pregunta se ha abordado de manera masiva, preponderantemente por compañías farmacéuticas y biotecnológicas privadas, probando un enorme número de sustancias pertenecientes a una gran diversidad en cuanto a su naturaleza química, en

el menor tiempo posible. Tales colecciones de compuestos se denominan *librerías químicas* y en ocasiones llegan a incluir millones de sustancias. Esta forma de aproximación no ha sido particularmente exitosa, por ello se la ha criticado y consecuentemente modificado en años recientes, reorientándose y siguiendo precisamente la pauta ejemplificada por la búsqueda de fármacos que tiene como blancos a canales iónicos, para los cuales las librerías químicas (se las llama también “quimiotecas”), tienen un carácter preconcebido y limitado en el número de sus compuestos, de allí que reciban el calificativo de *librerías enfocadas*. Hasta ahora, las quimiotecas más extensamente empleadas han sido aquellas constituidas por entidades químicas de peso molecular menor a 500 daltons, denominándoseles *molécula pequeña* debido a esta razón.

Por otro lado, para el caso particular de los canales iónicos, los polipéptidos de cadena corta (mini-proteínas) se han vuelto considerablemente atractivos como posibles agentes terapéuticos. Muchos de ellos son toxinas y frecuentemente poseen extraordinarias potencia y especificidad farmacológicas sobre una diversidad de canales iónicos afines a su acción moduladora o bloqueante. Lo anterior tiene particular relevancia en nuestro país, rico en animales ponzoñosos, cuyos venenos contienen distintas toxinas polipeptídicas, entre las cuales bien podrían encontrarse alguna con la acción deseada de bloqueo efectivo sobre canales iónicos sobresalientes desde una perspectiva terapéutica.

Recientemente, nuestro grupo de investigación se ha planteado el hacer uso extensivo de la novedosa tecnología e instrumentación del *patch-clamp* automatizado, para la identi-

También hemos postulado la búsqueda de polipéptidos aislables de venenos de arañas, alacranes y animales marinos en la búsqueda de precursores de posibles contraceptivos masculinos por su acción específica sobre los canales CatSper y Slo3.

ficación de entidades químicas moduladoras de la actividad funcional de los canales iónicos presentes en espermatozoides humanos. Las sustancias así identificadas podrían constituirse en compuestos potencialmente capaces de ser la base químico-estructural de futuros contraceptivos masculinos.

Además de las mencionadas quimiotecas enfocadas, también hemos postulado la búsqueda de polipéptidos aislables de venenos de arañas, alacranes y animales marinos en la búsqueda de precursores de posibles contraceptivos masculinos por su acción específica sobre los canales CatSper y Slo3.

Nuestro proyecto de investigación se encuentra encabezado por el Dr. Alberto Darszon Israel, del Instituto de Biotecnología (IBT) de la UNAM, y los autores de este trabajo, ambos del Instituto de Fisiología Celular (IFC), también de la UNAM. Los fondos económicos provienen de la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación del Distrito Federal, con los que se ha equipado la recién creada Unidad de Biofísica y Farmacología de Canales Iónicos (UBFCI) dentro del IFC. Colaboran con nosotros los Dres. Lourival Possani, Alejandro Alagón, Claudia Treviño y Takuya Nishigaki, todos del IBT. En la UBFCI trabajan el Fis. Oliver Lara, el Biol. Héctor Cardoso y la Dra. Arlet Loza. ●



Foto: Archivo