

(organismos adscritos al Ministerio de Ciencia y Tecnología) y numerosas escuelas de los estados de Aragua, Lara, Yaracuy y Cojedes. Se han desarrollado cursos para docentes, con la finalidad de dar a conocer el libro anteriormente mencionado, así como seis videos cortos (dos minutos cada uno), referentes a distintas áreas de desarrollo de la biotecnología, para estimular la actitud crítica y el debate entre los estudiantes. Uno de los objetivos de esta actividad es facilitar material didáctico con fundamento científico que se pueda incluir en algunas actividades planificadas por los docentes de esta etapa. Hasta el momento, se han capacitado 800 docentes y se continúa la labor, con la intención de llegar a todas las escuelas del país.

La Fundación IDEA y la RedBio Venezuela, han desarrollado una página web educativa (www.idea.gob.ve/biotec/educacion.swf) con la intención de brindar un recurso más a los estudiantes y docentes para la información, actualización y desarrollo crítico de los temas relacionados con la biotecnología.

El estudio de la percepción pública de las nuevas

tecnologías, y en especial de la biotecnología moderna, es de fundamental importancia para identificar las necesidades de información y las preferencias de los venezolanos. Los esfuerzos realizados hasta ahora nos indican que la población demanda más información y que ésta debe llegar de una manera sencilla, asequible para todos. Para lograr comprometer a la sociedad en la discusión de estos temas, es necesario formar grupos multidisciplinarios que incluyan a todos los actores formadores de opinión pública en el ámbito de la biotecnología moderna y propiciar espacios para el diálogo a través de los medios de comunicación social. También es necesario comprometer a las instituciones relacionadas con la educación formal para incluir a la biotecnología dentro de los programas de estudio desde las primeras etapas de la educación básica.

Todos los esfuerzos que realicemos en dar a conocer el resultado de nuestras investigaciones redundarán en una sociedad con mayor confianza en que la ciencia y la tecnología puedan mejorar su calidad de vida.

LOS AGENTES DE UNIÓN A LAS INMUNOFILINAS COMO TERAPIA INMUNOSUPRESORA

Josefa Gómez Maldonado

Becaria post-doctoral de investigación del Instituto Mediterráneo para el Avance de la Biotecnología y la Investigación Sanitaria (IMABIS)

Las terapias inmunosupresoras utilizadas para evitar el rechazo de un órgano transplantado tienen un amplio abanico de posibilidades, entre las que caben destacar: las terapias con glucocorticoides, con anticuerpos policlonales y monoclonales, las terapias con inhibidores de la síntesis de purinas, así como los agentes de unión a las inmunofilinas. La importancia de la *interleucina-2* (*IL-2*), como punto de mira en este tipo de aproximaciones terapéuticas cobra un enorme interés debido a que esta proteína forma parte primordial en la respuesta inmunitaria. Entre las aproximaciones moleculares que tienen como objetivo la *IL-2* caben destacar los agentes de unión a las inmunofilinas, los cuales actúan inhibiendo su producción o inhibiendo la propia molécula, lo que conduce, definitiva y principalmente, al bloqueo de la respuesta proliferativa a numerosos estímulos de los linfocitos T.

Los agentes de unión a las inmunofilinas más utilizados en las terapias inmunosupresoras son: la ciclosporina y el tacrolimús (agentes que inhiben la producción de la *IL-2*), y el sirolimús y un derivado modificado de éste, el everolimús (agentes que conducen a la inhibición de la propia *IL-2*). A continuación se exponen ciertos aspectos interesantes en cuanto al mecanismo molecular de actuación de estos fármacos inmunosupresores.

La **ciclosporina** (CSA) es un undecapéptido aminoacídico cíclico de aproximadamente 1,2 kDa de masa molecular,

extraído del hongo *Tolypocladium inflantum* y que desde 1978 está disponible en la clínica. La ciclosporina basa su efecto de acción inmunosupresora, primero, en la unión a un receptor de la inmunofilina intracelular [ciclofilina (CpN)] y, segundo, como parte de un complejo ciclosporina-ciclofilina que inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina (CaN) que normalmente promueve la migración del NF-AT (*nuclear factor of activated T cells*) del citoplasma al núcleo, donde activaría la transcripción del gen de la *interleucina-2*. De este modo, la ciclosporina actuaría bloqueando el paso de la fase G₀ a G₁ del ciclo celular [Braun WE, *Journal of Clinical Apheresis* 18:141-152 (2003)] (véase la figura 1).

El **tacrolimús** (TAC) es una lactona macrólida derivada del hongo *Streptomyces tsukubaensis* (masa molecular: 803,5 Da) descubierta en 1984 por Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Su mecanismo de acción se basa en la unión a un grupo de inmunofilinas denominadas proteínas captadoras del tacrolimús (FKBP), que es un receptor intracelular del linfocito T. La formación de un gran complejo pentamérico, que comprende FKBP, tacrolimús, calmodulina y calcineurinas A y B, provoca la inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina. Al igual que ocurre para la ciclosporina, se inhibe el mecanismo de acción de los factores de transcripción que precisan la desfosforilación para el transporte al núcleo de la célula, lo que lleva al

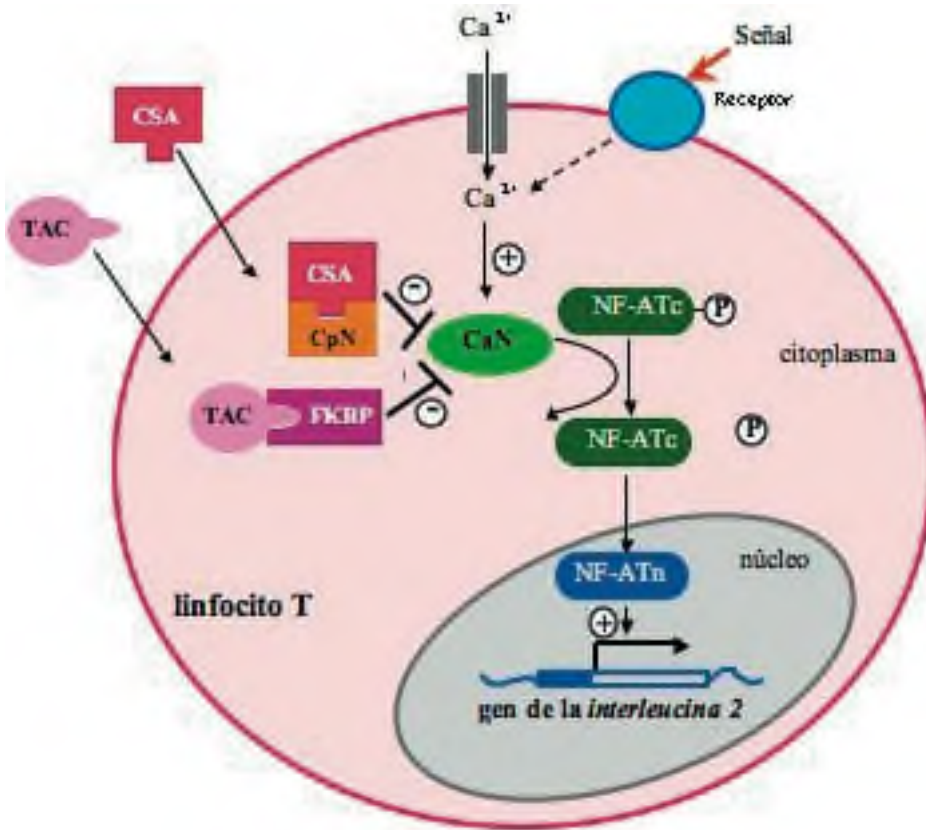


Figura 1. Mecanismo de acción de la ciclosporina y el tacrolímus. (Figura extraída y modificada de *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2000, Cambridge University Press)

bloqueo de la proliferación y el funcionamiento de los linfocitos T. En definitiva, el tacrolímus actuaría bloqueando el paso de la fase G_0 a G_1 del ciclo celular [McKeon F. *Cell* 66:823-826 (1991)] (véase la figura 1).

El **sirolímus** (SRL) es una lactona macrocíclica (masa molecular: 913,6 Da) producida por fermentación de ciertas cepas de *Streptomyces hygroscopicus* y descubierto en

1975, mientras que el **everolímus** (ERL) (masa molecular 957,2 Da) se obtiene por modificación química mediante la incorporación estable de la cadena 2-hidroxietil en la posición 40 de la estructura del SRL. El mecanismo molecular de actuación de estos dos fármacos inmunosupresores se basa en la unión con gran afinidad a la misma inmunofilina a la que se une el TAC: la inmunofilina FKBP. El complejo



Figura 2. Mecanismo de acción del sirolímus y del everolímus. (Figura extraída y modificada de *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2000 Cambridge University Press).

resultante interacciona en los linfocitos T con la proteína mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos), la cual regula la fosforilación de ciertas proteínas. Esta inhibición de la proteína mTOR tiene como resultado final la inhibición de la *IL-2*, induciéndose de este modo la supresión de la proliferación de los linfocitos-T mediante el bloqueo de la progresión de la fase G_1 a la fase S del ciclo celular [Shaw L. M. y cols. *Clin Ther* 22:B1-13 (2000)] (véase la figura 2).

En resumen, al contrario que el SRL o el ERL, que actúan bloqueando la progresión de la fase G_1 a la fase S del ciclo celular, los inhibidores de la calcineurina CSA y TAC evitan la activación de los linfocitos-T mediante la inhibición de la transición de la fase G_0 a G_1 .

En la última década, se han estudiado intensivamente estos inhibidores de señales de proliferación con propiedades antiproliferativas e inmunosupresoras potentes para determinar su eficacia a la hora de tratar el rechazo tras un trasplante de hígado, riñón, pulmón, corazón, etc., y se siguen realizando estudios clínicos para otras indicaciones. Las terapias inmunosupresoras más modernas a menudo suelen combinar los beneficios de varios inmunosupresores para crear un mecanismo de sinergia. Es el caso de las

terapias de combinación de SRL o ERL con CSA o TAC, en las que los diferentes mecanismos de acción atribuidos a estos agentes y descritos anteriormente aportan la adecuada justificación de la sinergia farmacodinámica.

Pero no todo son ventajas en el tratamiento con este tipo de inmunosupresión. Las terapias posológicas con estos fármacos pueden traer consigo, sin entrar en detalles individuales, unos efectos secundarios nada deseables sobre la inmunidad, con aumento del desarrollo de infecciones o neoplasias, y no inmunitario, como la nefrotoxicidad o aumento de los factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, anemia, etc [Nefrología, vol 26, suplemento 2 (2006)]. Estos efectos secundarios suelen reducirse mediante tratamientos de combinación, aprovechando las ventajas de unos frente a otros. La combinación de estos fármacos inmunosupresores, por lo general, suele dar lugar a índices bajos de rechazo agudo, índices excelentes de supervivencia del paciente y del injerto, incidencia baja de infecciones por CMV y mejoras en los perfiles lipídicos y del funcionamiento del riñón [Shaw L. M. y cols. *Clin Ther* 22:B1-13 (2000)].

BREVE HISTORIA DE LA ECOLOGÍA (IV)

José M^a Blanco Martín

Profesor titular de Ecología. Departamento de Ecología y Geología. Facultad de Ciencias. Universidad de Málaga. 29071 Málaga.

Una historia natural reconvertida

Incluso antes de que Tansley definiera el ecosistema, una de las ramas más poderosas de la ecología ya había brotado y, mientras yo hablaba de flujos, disipaciones y complejidades inextricables, se ha convertido en la dueña de la mayor parte de la copa ecológica. Se trata de la ecología evolutiva, un fascinante compendio de estrategias e interacciones, de reduccionismo naturalista y exquisito tratamiento matemático. Los trabajos de Lotka y Volterra iniciaron una veintena de años la conocida como «la edad de oro de la teoría ecológica»¹. Aunque sus construcciones se elaboraron sobre asunciones naturalmente idealizadas, tuvieron un éxito sin precedentes y fueron aceptadas por muchos ecólogos². La ecología se movía aún huérfana de conceptos, pero creció considerablemente a base de una acumulación de datos empíricos sin precedentes que, sin embargo, no confirmaron nunca la impronta mecanicista de estos felices años.

Posiblemente, la existencia de una sólida base de datos reales movió a la siguiente generación de ecólogos a generar sus teorías con (al menos) un pie en tierra. MacArthur³ fue uno de los artífices de un nuevo enfoque: la búsqueda de patrones en la naturaleza. Igual que los pioneros de la teoría ecológica, se sigue apoyando en la concepción de una naturaleza tallada por la competencia y la selección natural. A diferencia de éstos, no se restringe a la búsqueda

matemática de un modelo para explicar un patrón, sino que propone hipótesis alternativas —con sus respectivos mecanismos ecológicos— susceptibles de ser sometidas al contraste con la realidad⁴. La brillantez del trabajo de MacArthur dejó un poso en la ecología de comunidades, en forma de escuela de pensamiento, hilo que fue continuado por May, físico de formación, que sustituyó a MacArthur en la cátedra de zoología en Princeton, aunque desde una perspectiva mucho más teórica y preocupada por los patrones formales.

Durante esta época, la ecología de poblaciones avanzó a grandes pasos, e integró sucesivamente la utilización de la genética matemática gracias a los trabajos de Lewontin y el nuevo enfoque evolutivo de la ecología iniciado por Lack⁵ a finales de los sesenta. La aparición de las primeras computadoras provocó un estallido de creatividad en los ecólogos teóricos⁶ y con ella las primeras críticas a la forma de hacer ciencia basada en modelos de simulación⁷.

Caos, catástrofes y fractales

A finales de los sesenta, la mayor parte de los ecólogos habían desistido en la búsqueda de una estructura sencilla en la organización de la naturaleza y se decantaban por perseguir, por lo menos, patrones dentro de la evidente variabilidad y explicar éstos mediante mecanismos ecológicos refutables, siguiendo la línea de estilo marcada por MacArthur. El aumento de la capacidad de