

# EN TÉRMINOS CRISTIANOS. TGF- $\beta$ : UN FACTOR DE CRECIMIENTO

*Fernando López Casillas*

*Investigador Titular C de Tiempo Completo del Departamento de Biología Celular, en el Instituto de Fisiología Celular, de la UNAM.*

*<http://www.ifc.unam.mx/investig/fcasilla.html>*

*[fcasilla@ifc.unam.mx](mailto:fcasilla@ifc.unam.mx)*

## EN TÉRMINOS CRISTIANOS TGF-β: UN FACTOR DE CRECIMIENTO CELULAR

Resulta en ocasiones casi imposible de pensar que una proteína que cumple un papel primordial, como es el de regular diversos eventos en el desarrollo embrionario, al mismo tiempo sea un generador de problemas debido a que este actúa de manera distinta dependiendo del contexto celular en que se encuentre. Sin embargo, son más los beneficios que los problemas que puede causar y es así como surge el interés por el TGF-β.

### UN FACTOR DE CRECIMIENTO: TGF-β

“Trabajamos con factores de crecimiento celular, en particular con el que se llama TGF-β, el trabajo que realizamos en el laboratorio está enfocado a la regulación de la reparación tisular y la proliferación celular.” Quien responde es el doctor Fernando López Casillas investigador del Departamento de Biología Celular, en el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, quien habló sobre los trabajos que actualmente realizan en su laboratorio y dio su punto de vista sobre los resultados obtenidos por investigadores coreanos quienes lograron clonar células troncales de embriones humanos.

“En el laboratorio estamos estudiando como un receptor del TGF-β puede ser regulado para existir en una forma anclada a la membrana o en una forma liberada de la membrana y, como estas dos formas de receptor pueden regular la biodisponibilidad del TGF-β, también estamos creando la forma soluble en forma recombinante como una proteína que se produce en células de insectos, no obstante de ser una proteína derivada de ratón o de humano, es usada para tratamientos de modelos experimentales, por ejemplo de daños renales o pulmonar.”

Para el doctor López Casillas, quien además obtuvo el doctorado en bioquímica de la Universidad de Purdue, en West Lafayette, Indiana, Estados Unidos, el trabajo realizado en el laboratorio tiene mucho que ver con ciertas enfermedades como la diabetes que es uno de los problemas graves por la dificultad de insuficiencia renal y está mediada por, entre otras cosas, por un exceso del TGF-β. A lo que López Casillas explicó: “Estamos trabajando bajo la hipótesis de que si disminuimos los niveles del TGF-β en riñón vamos a mejorar la función renal, y eso lo estamos viendo en un modelo animal, de un ratón que es diabético por tener una mutación, que desarrolla enfermedad renal, estamos administrando la proteína recombinante soluble que creamos, y estamos viendo que hay un mejoramiento sustancial de los daños renales”.

Si bien es cierto, las investigaciones que se realizan en el departamento de Biología Celular han estado avanzando de manera favorable y por ello el investigador decidió abundar un poco más sobre el trabajo y la importancia del TGF-β. Este factor es una de las muchas proteínas que tienen papeles muy importantes en el desarrollo embrionario, la proliferación y la diferenciación celular, así como la reparación de tejidos y la respuesta inmune.

“El receptor del TGF-β que usamos en nuestro trabajo es una proteína de origen humano, -el investigador explica al tiempo que ejemplifica- hemos clonado el gen de esta proteína y lo hemos puesto en un sistema de expresión, que su diseño está basado en células que originalmente fueron de un insecto, mismas que hacen proteínas sobre demanda, es decir, uno le pone en la célula un vector de expresión que no es más que un pedazo de DNA que tienen las señales necesarias para hacer que la proteína recombinante se sintetice en la célula de insecto. Esta célula se encarga de producir una proteína que es completamente ajena a ella misma. Tomando ventaja de ese sistema nosotros podemos producir proteínas de cualquier origen en un sistema en el cual normalmente no pertenecen, que es uno de los medios más comúnmente para producir muchas proteínas que se usan en terapéutica humana, por ejemplo, la insulina que se usa actualmente para el tratamiento de los diabéticos. Esa insulina humana es producida en bacterias,

usando sistemas de expresión que llaman heterólogos, porque es un gen expresado en una célula distinta a la de su origen. Nosotros estamos usando un sistema heterólogo, basado en células de insecto para producir una proteína humana con el propósito de probar si es terapéuticamente útil y la proteína que estamos produciendo es la forma soluble del receptor tipo III del TGF- $\beta$ , y estamos viendo que funciona como un antagonista que bloquea el TGF- $\beta$ .”

## EN TÉRMINOS CRISTIANOS

El doctor Fernando López Casillas hizo hincapié de que el TGF- $\beta$  es un factor que participa en muchísimas respuestas funcionales dependiendo del contexto celular en que este. “Para decirlo en termino cristianos, - precisó López Casillas- cada célula responde de manera distinta según su propio linaje celular”. Si bien es cierto, como planteó el doctor, la idea es estudiar cuáles son las condiciones en las cuales el TGF- $\beta$  causa uno u otro efecto, y esto es con la finalidad de poder intervenir terapéuticamente, ya sea en pro o en contra de las acciones del TGF- $\beta$  y poder así obtener resultados favorables.

Pero habría más... “Te puedo poner de ejemplo los tumores que sabemos que necesitan TGF- $\beta$  para hacer metástasis, les hemos puesto receptor soluble que bloquea el TGF- $\beta$  y hemos disminuido el número de metástasis y el crecimiento tumoral. Esa misma terapéutica en un tumor que responda disminuyendo su proliferación en TGF- $\beta$  tendría un efecto contrario. La herramienta terapéutica que sería la proteína recombinante la tenemos que usar sólo en las condiciones en las cuales queremos obtener un fin terapéutico y eso es parte de la investigación, saber cuáles son las circunstancias en las cuales el factor hace X o Y, y saber decidir si queremos intervenir con esa función.”

Los beneficios de esta proteína recombinante varían sin lugar a dudas, pero en el caso de la reparación de tejidos se le pidió al investigador que abundará en el tema con un simple pregunta, ¿cómo funciona? “Practicante todos los procesos de reparación tisular, desde cicatrización hasta regeneración hepática utilizan entre otros factores al TGF- $\beta$  como parte del concierto de factores que se requieren para llegar a una buena cicatrización.”

Hasta el momento se ha puesto al descubierto el valor y la importancia del TGF- $\beta$  en los trabajos de investigación del doctor López Casillas, sin embargo no todo es mil sobre hojuelas y el caso de TGF- $\beta$  no es la excepción. Es una realidad la capacidad que tiene esta proteína para fomentar la síntesis de proteínas extracelulares que llamamos, proteínas de matriz extracelular y con eso ayudar en la reparación, en ciertos casos como el daño renal. Lamentablemente en el caso de un diabético, ese exceso de TGF- $\beta$  tiene un efecto contraproducente porque no sólo repara, “el daño”, sino que exagera la producción de matriz extracelular y causa una fibrosis en el riñón y con ello causando su deterioro funcional. “Ese tipo de fibrosis –explica López Casillas- es una respuesta muy común de las células al TGF- $\beta$  y prácticamente en todos los lugares en donde haya excesos de TGF- $\beta$  se puede formar un proceso fibrotico.”

## “NO ES MÁS QUE UNA MANERA DISTINTA DE COCINAR UN PLATILLO”

El conocimiento de las funciones del TGF-  $\beta$  en modelos experimentales tanto in vitro como in vivo han puesto al descubierto el valor y la importancia de este factor de crecimiento. López Casillas fue muy explícito en el trabajo que se viene desarrollando así como de la importancia del TGF- $\beta$ , pero como en toda conversación, ésta puede tomar diversos causes y en el caso de esta la entrevista no fue la excepción, más aun al registrarse uno de los eventos más importante para la biología celular como fueron los resultados obtenidos por científicos coreanos quienes lograron extraer por primera vez células troncales de embriones humanos clonados a lo que el doctor respondió:

“Sin menosprecio de nuestros colegas coreanos, lo que ellos han hecho es fabuloso, sustancial, es importante, pero no es más que una manera distinta de cocinar un platillo y yo estoy convencido de que en México podríamos hacer eso sin ningún problema porque la gente tiene la capacidad. Nos sorprendemos de lo que hicieron los coreanos cuando realmente la sorpresa es porque no lo hicimos nosotros y yo creo que si no cambiamos esas mentalidades seguiremos dependiendo de la importación de tecnología para todo.”

Claro en su apreciación sobre el trabajo realizado, López Casillas agregó que los resultados obtenidos son dignos de elogio, no solo por el hecho de haber podido hacer la clonación, sino porque quiere decir que tiene detrás de sí, los investigadores, toda una infraestructura, todo un medio propicio para poder trabajar temas de frontera y eso es clave si quieres desarrollar tecnología de frontera. “Con lo que están aprendiendo los coreanos conocerán más íntimamente el desarrollo embrionario en los primeros horas o días. Y al conocer este proceso, conoceran mil y un maneras para controlar la diferenciación celular y hacer ingeniería de tejidos. Van a lograr saber como propiciar el desarrollo de un corazón o de un riñón con el objeto -aclaró- de poder desarrollar órganos capaces de ser usados en la terapéutica humana. Lo gente ve de este descubrimiento todo lo vistoso, lo espectacular, pero todo el conocimiento que están adquiriendo y que están en posibilidad de adquirir porque pueden desarrollar esas técnicas es lo que la gente no ve y es donde ellos van a poder tener muchos kilómetros de ventaja.”

Sobre el trabajo de los coreanos López Casillas finalizó diciendo: “El trabajo que publicaron los coreanos es esencialmente una receta de cómo hacer embriones humanos y clonarlos, una receta súper mejorada que aun así tiene una eficiencia de éxito muy baja, sin embargo es mejor que tener nada. Su gran logro es que dispondran de sistemas con los cuales estudiar qué pasa a nivel genético, molecular, celular en las etapas embrionarias tempranas y ese conocimiento lo van a poder aplicar para estudiar células madre o troncales, ya sea en el cordón umbilical o de origen somático.”

## **PURA DEMAGOGIA**

Sobre la intención de que en México se prohíba la investigación en células troncales López Casillas no tuvo miramientos. “Eso es pura demagogia, es como si yo le prohíbo a un bebe que no vaya a robar un banco, pero el bebe no está posibilidades de robar un banco, jamás. En México no tenemos la infraestructura para hacer ese tipo de investigación justamente porque el gobierno no tiene ni la visión ni el interés para poner dinero en investigación de vanguardia.”