Puri... ¿qué?:
Los receptores purinérgicos en la regulación inmune.

RUBÉN OMAR URBINA RODRÍGUEZ, LIZETH BRIONES RODRÍGUEZ, DIANA PATRICIA PORTALES PÉREZ

En ocasiones nuestro organismo puede emitir señales de "alerta" sobre el estado y la función de los órganos y los tejidos. Estas señales son conocidas como Patrones Moleculares Asociados a Daño (DAMP) y, en su mayoría, son liberadas por células que se encuentran en estados poco favorables para su función, como lo puede ser el estar infectadas por un virus. Uno de los DAMP más conocido es el adenosina trifosfato (ATP) en su forma extracelular (eATP), el cual puede unirse a los receptores purinérgicos (RP) y regular procesos celulares, incluidos aquellos llevados en los leucocitos.

Generalidades de los receptores purinérgicos

En condiciones normales, el ATP se encuentra en el interior de nuestras células y sólo una pequeña cantidad es liberada a través de una proteína canal conocida como panexina. Como se muestra en la figura 1, el eATP puede ser hidrolizado por las moléculas con función enzimática CD39 y CD73 generando compuestos intermedios como adenosina difosfato (ADP) y adenosina, los cuales son ligandos de los RP. El eATP se une a los receptores $P2X_{1-7}$, el ADP a los receptores $P2Y_{1-14}$, mientras que la adenosina a los receptores P1, también conocidos como PA (A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3).

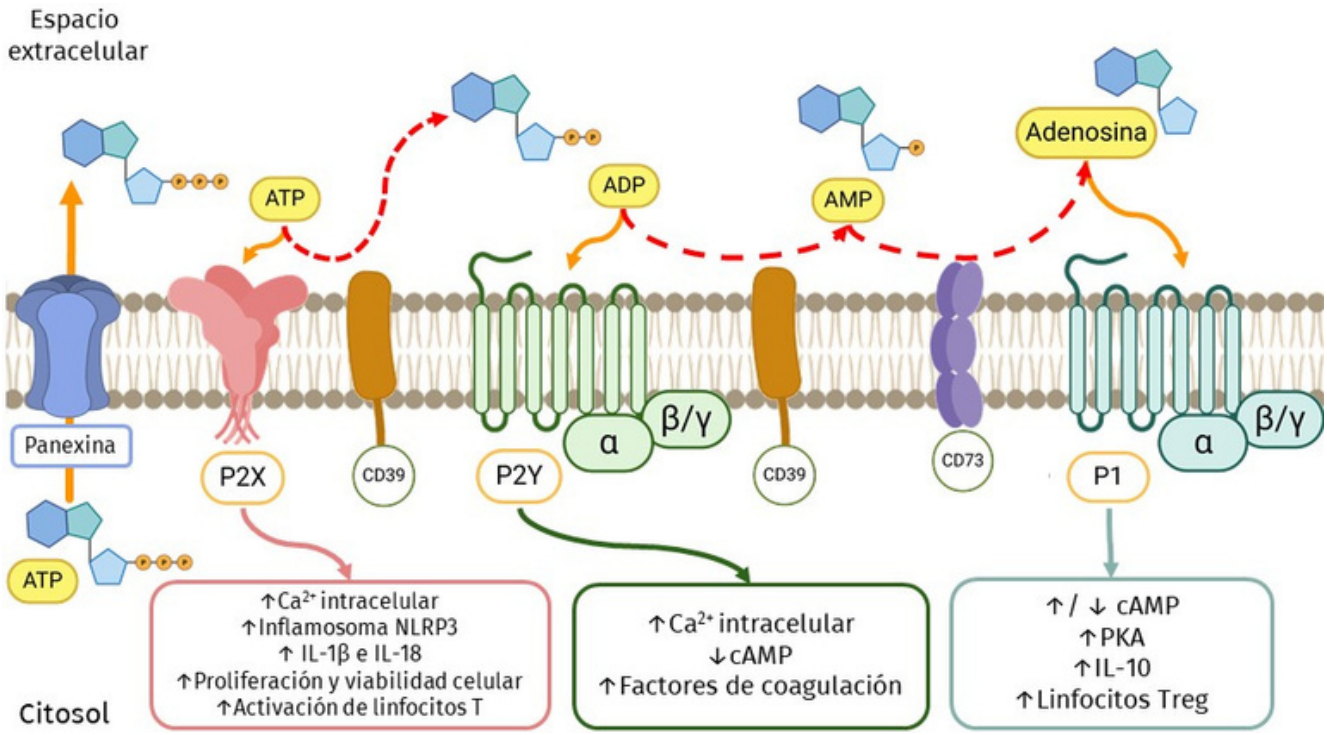
Es muy importante que sepas que las funciones de los RP dependen en gran parte del tipo de célula en el que se encuentren presentes. Los receptores P1 y P2Y actúan a través de segundos mensajeros, como el AMP cíclico (cAMP). En cambio, la función de los receptores P2X depende del aumento de Ca^{2+} intracelular. Adicionalmente, P2X pueden conformar un canal proteico no selectivo para el Ca^{2+}, así como para otras moléculas de mayor tamaño.

Los receptores purinérgicos en el sistema inmune

Los receptores P2X se encuentran implicados en la eliminación de microorganismos intracelulares, como virus y bacterias, a través de sustancias como lo son las especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico (NO), además de la producción de moléculas conocidas como citocinas.

Los receptores $P2X_1$, $P2X_4$, $P2X_5$ y $P2X_7$ se encuentran relacionados con la activación y proliferación de linfocitos T y B, neutrófilos, monocitos y macrófagos. $P2X_4$ aumenta la capacidad de macrófagos de poder comer microorganismos, mientras que la presencia de $P2X_7$ en linfocitos T permite la generación de células Th17, las cuales promueven la inflamación por la producción de la citocina IL-17. En linfocitos B, $P2X_7$ es necesario para la maduración hacia células plasmáticas, las cuales producen anticuerpos.

Los receptores P2Y se relacionan con células de la inmunidad innata, la liberación de IL-8 y el reclutamiento de neutrófilos y linfocitos; sin embargo, estos receptores son más relevantes en los procesos de coagulación por la activación plaquetaria y liberación de mediadores



Modulación de distintas vías intracelulares a través de la señalización purinérgica en relación con procesos de activación, proliferación y producción de citocinas. ATP: Adenosina trifosfato; ADP: Adenosina difosfato; AMP: Adenosina monofosfato; PKA: proteína quinasa A; cAMP: Adenosina monofosfato cíclico; Treg: Linfocitos T reguladores. Autoría propia, realizado con la herramienta BioRender.

inflamatorios como prostaglandinas y tromboxanos.

En contraste, la activación de P1 está relacionada con limitar la inflamación por el aumento de cAMP y la proteína cinasa, disminución de ROS y NO. Junto a CD39, A_{2A} permite el aumento de linfocitos T reguladores (Treg) y producción de la citocina IL-10, además de disminuir la formación de macrófagos inflamatorios.

Papel de los receptores purinérgicos en enfermedades

Debido a la amplia distribución de estos receptores en distintos tipos de células, al presentarse alteraciones en el balance de las concentraciones de eATP, y en consecuencia, en la actividad purinérgica, se puede contribuir al desarrollo de distintos padecimientos como el cáncer, sobrepeso y obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades autoinmunes, vasculares y neurodegenerativas, donde el componente inmune es importante en el entendimiento del desarrollo de estas afecciones.

El proceso inflamatorio, la falta de oxígeno y altas concentraciones de eATP son rasgos característicos en sitios con presencia de células cancerígenas. En el cáncer de mama se ha identificado que las células tumorales tienen un aumento de CD39 y CD73, lo cual induce una rápida conversión de eATP en adenosina, promoviendo las funciones de los receptores P1 y disminuyendo la actividad P2X, lo que conduce a una menor actividad citotóxica de linfocitos y macrófagos infiltrantes de tumor. Además, la elevada expresión de receptores P1 facilita la proliferación de estas células cancerosas, lo cual podría conducir a una resistencia terapéutica; sin embargo, en el sobrepeso y la obesidad, donde se establece un estado inflamatorio tipo crónico de bajo grado, P2X contribuye en el aumento de linfocitos Th17, disminución de la lipólisis y aumento en la capacidad de los adipocitos para el almacenamiento de lípidos. Aunado a esto, se encuentra la disminución de las actividades de P1, dando lugar a una disminución de la

termogénesis y lipólisis. Esta modificación en la vía purinérgica conduce a un aumento en el porcentaje de grasa corporal, propiciando el estado de obesidad.

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para el desarrollo de DM2, por lo cual, en estos estados metabólicos también se presentan alteraciones en la vía purinérgica. Similar a los procesos ocurridos en obesidad, durante DM2 existe un aumento de las citocinas IL-1β e IL-18 (involucradas en la aparición de diabetes), producidas tras la activación de los receptores P2X. Adicionalmente, los pacientes con diabetes y/o sobrepeso/obesidad, tienen una menor actividad de los receptores P1.

Los RP son relevantes en el desarrollo de algunas enfermedades autoinmunes; se ha demostrado una relación con la expresión de $P2X_7$ y la susceptibilidad a padecer artritis reumatoide con degeneración de las articulaciones, con un aumento de linfocitos Th17 y citocinas IL-1β, IL-6 y TNF-α en el espacio sinovial. Así mismo, en lupus eritematoso sistémico, la presencia de $P2X_7$ en linfocitos Th1 y Th17 se relaciona con un alto grado de inflamación y agravamiento de la enfermedad.

Una mayor actividad de $P2Y_{12}$ trae consigo la formación de coágulos, los cuales pueden dar lugar a enfermedades cardíacas y vasculares.

El eATP y sus productos tienen la capacidad de actuar como neurotransmisores y, al ocurrir una anomalía en sus concentraciones, se pueden desencadenar procesos neurodegenerativos como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington; o en el desarrollo de procesos neuropsiquiátricos como la ansiedad o depresión, sin embargo, todavía se desconoce el rol completo de los RP en estas enfermedades.

Con toda esta información asociada al papel de los RP en procesos patológicos, es evidente el potencial para su uso terapéutico al propiciar o inhibir las funciones relacionadas a estos en las células inmunes.

Uso terapéutico de los receptores purinérgicos

Actualmente, son pocos los fármacos reguladores de la función purinérgica aprobados para su uso en humanos. La mayoría son antagonistas (bloqueadores) de $P2Y_{12}$ como el clorhidrato de ticlopidina, ticagrelor y clopidogrel los cuales están indicados para el tratamiento de enfermedad coronaria, derrame tromboembólico, accidente cerebrovascular e infarto al miocardio. Ragadenosón e istradefilina son agonistas (inductores) del receptor A_{2A} y se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Otros estudios se encuentran en etapa de investigación clínica temprana con el uso de moléculas sintéticas. Dentro de estos, se ha identificado que el bloqueo de CD73 y A_{2A} reduce el tamaño del tumor en modelos animales, por lo cual se proponen como terapia humana complementaria en cáncer. Por otra parte, el antagonismo de P2X disminuye el estado inflamatorio en modelos animales de artritis reumatoide con la disminución de IL-1β e IL-6 y la reducción del infiltrado celular en las articulaciones. En lupus eritematoso sistémico, se previene la glomerulonefritis lúpica al bloquear a $P2X_7$.

Es por ello, que la señalización purinérgica tiene un futuro asombroso y un gran potencial terapéutico por implementarse en el tratamiento de enfermedades de importancia clínica al modular la respuesta inmune.

REFERENCIAS

1. Cekic, C., et. al. Nat Rev Immunol. 16(3): 177-92 (2016). DOI: https://doi.org/10.1038/nri.2016.4
2. da Silva, J. L. G., et. al. Immunology Letters. 241: 55-64 (2019). DOI: https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.08.009
3. Huang, Z., et. al. Signal transduction and targeted therapy. 6(1): 162 (2021). DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-021-00553-z

AUTORES

Lizeth Briones Rodríguez
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

Diana Patricia Portales Pérez
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

Rubén Omar Urbina Rodríguez
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.
Contacto: omar.urbina.rdz@gmail.com