



# El misterio del beso salado

Desde la antigüedad se ha otorgado a la sal una connotación mística; en particular, el sabor salado del sudor se ha asociado con la brujería o el mal de ojo, porque entre más salado fuera el sudor más pronto moría la gente. Ahora sabemos que ésta es una característica de los pacientes con fibrosis quística, una enfermedad genética y progresiva que produce afectaciones en las vías respiratorias e inclusive provoca la muerte a edad temprana. La presente revisión describe el mecanismo que lleva al surgimiento de dicha enfermedad; además, se presenta una breve introducción a las estrategias de rescate para restablecer la localización y función de la proteína implicada: el canal de cloro CFTR.

Un cristal denominado cloruro de sodio (cuya fórmula química es NaCl), también llamado sal común o sal de mesa, es posiblemente el condimento más antiguo. La sal ha influenciado el desarrollo de la historia económica y social de la humanidad; se ha usado como preservador de los alimentos e incluso como moneda de pago en algunas culturas (de ahí el origen de la palabra *salario*). Asimismo, la sal tiene un papel místico; la Biblia refiere que la mujer de Lot se convirtió en una estatua de sal y en muchas culturas vemos que la sal se usa en rituales de “pureza” o “desinfección” y sobre todo como “barrera contra el mal”.

De manera particular, en México es común usar el término *salado* para referirse a una persona con “mala suerte”, aunque en realidad no tengamos ni idea del origen de esta asociación. Se cree que esta relación se estableció a partir de la orden de algún emperador romano que como castigo al enemigo ordenaba tirar sal a los cultivos, de manera que la cosecha se secaba y la tierra se hacía infértil.

“¡Ay de aquel niño que al ser besado en la frente sabe salado! Él está embrujado y pronto debe morir”, reza un poema irlandés del siglo XV, haciendo referencia a

un niño enfermizo que moriría a temprana edad. De hecho, ésta es una descripción muy acertada para la enfermedad conocida como fibrosis quística (véase la figura 1). Sin duda, la cultura popular está llena de sabiduría.

### La fibrosis quística

La fibrosis quística se caracteriza por la generación anormal de líquido espeso que se acumula en los órganos mucosos. Los síntomas se manifiestan desde edades tempranas y los más evidentes son los problemas respiratorios y digestivos. La expectativa de vida para los pacientes con fibrosis quística actualmente no supera los 40 años.

La fibrosis quística es una enfermedad que se hereda, pero para que un hijo la tenga es necesario que los dos padres hayan sido **portadores** del gen defectuoso. Esto se explica tomando en cuenta que la mitad de la información genética proviene del padre y la otra mitad, de la madre. Entonces, si se considera a unos padres portadores que tienen cuatro hijos, por probabilidad tendrían un hijo sano, dos hijos portadores del gen defectuoso y un hijo enfermo. A este tipo de herencia se le llama autosómica recesiva (véase la figura 2).

El gen afectado en pacientes con fibrosis quística es responsable de la generación de una proteína que se localiza en la membrana plasmática de las células que conforman las superficies mucosas, llamadas célu-

las apicales. Estas células se encuentran en pulmones, vías respiratorias, hígado, páncreas, intestinos y aparato reproductor, además de expresarse en la piel. La proteína relacionada con la fibrosis quística que se genera en dichas células se llama regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR por sus siglas en inglés) y se encarga de mediar el flujo de iones cloro a través de la membrana de las células apicales, por lo que regularmente se le conoce como canal de cloro CFTR.

### El CFTR

El transporte de iones (como sodio, calcio, cloro, etc.) entre el exterior y el interior de las células es muy importante en la fisiología de los organismos. Si las proteínas que regulan el paso unidireccional de iones –conocidas como canales iónicos– sufren algún defecto, pueden ocurrir muchos cambios en las células. Por ejemplo, en las vías aéreas, cuando el canal de cloro CFTR se descompone, afecta la función de otros canales y transportadores iónicos.

En las glándulas sudoríparas de la piel se expresan diferentes proteínas que regulan el transporte iónico; el canal CFTR es el principal mediador del transporte de cloro hacia el interior de las células. En condiciones normales, los iones sodio ( $\text{Na}^+$ ) y cloro ( $\text{Cl}^-$ ) fluyen hacia el interior a través del canal de sodio epitelial (ENaC) y el canal CFTR, respectivamente. Al estar el CFTR ausente o disfuncional en la membrana plasmá-



Figura 1. Fibrosis quística, la enfermedad del beso que sabe salado.

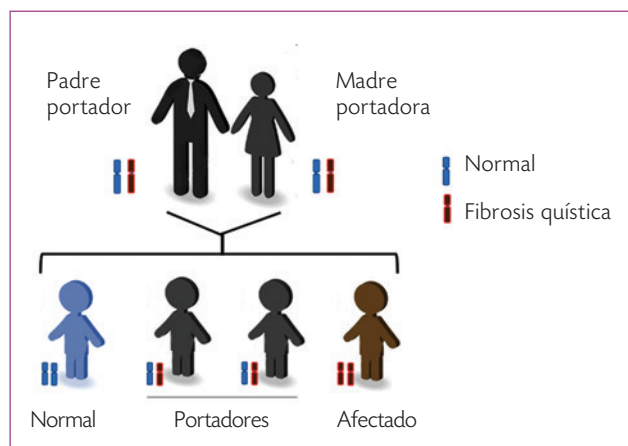
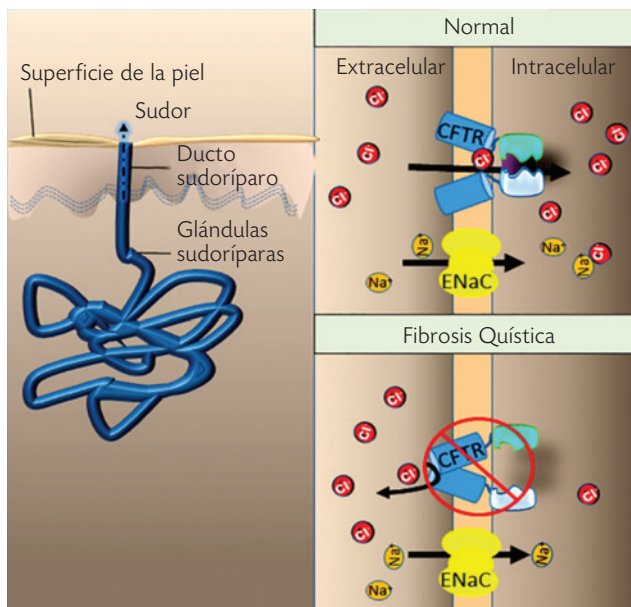


Figura 2. La fibrosis quística es una enfermedad que se hereda de manera autosómica recesiva.

tica, la entrada de  $\text{Cl}^-$  a la célula disminuye; como consecuencia, afecta la reabsorción del  $\text{Na}^+$  (véase la figura 3). El resultado: hay un exceso de sales ( $\text{NaCl}$ ) en el sudor.

La mayor expresión del canal CFTR se da en células apicales. Estas células están recubiertas con unas proyecciones móviles que parecen cabellos, denominadas cilios; los cilios están rodeados de una capa líquida viscosa llamada moco. En el pulmón, la superficie líquida de las vías aéreas proporciona un ambiente donde los cilios pueden moverse libremente, lo cual favorece la limpieza de pequeñas partículas inhaladas que han sido atrapadas en la mucosa y con ello se forma una barrera de protección contra agentes infecciosos. La consistencia del moco está regulada por la salida de  $\text{Cl}^-$  a través del canal CFTR y la entrada de  $\text{Na}^+$  a las células apicales mediante el canal ENaC.

Cuando el canal CFTR es disfuncional, la salida de  $\text{Cl}^-$  disminuye, pero la entrada de  $\text{Na}^+$  incrementa, lo que induce la absorción de agua en las células apicales. Como consecuencia de la disminución del líquido en la región extracelular, el moco se hace viscoso o pegajoso. Este evento hace que la capacidad del moco para limpiar disminuya, se bloqueen las vías aéreas y exista



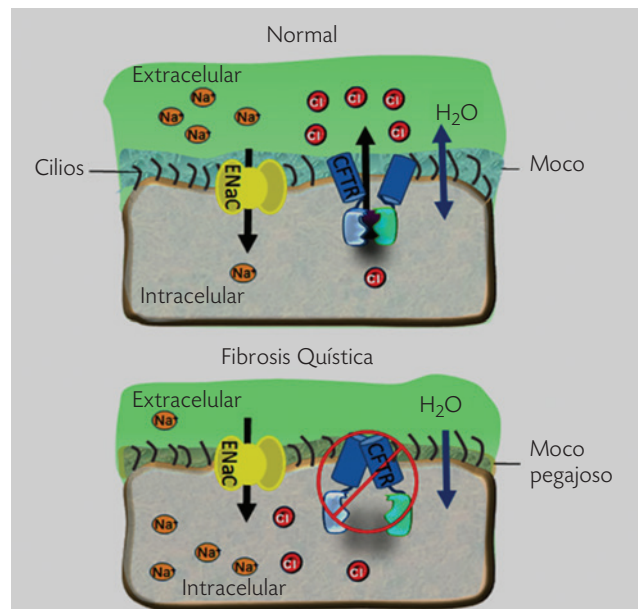
**Figura 3.** Expresión del canal CFTR en piel. En condiciones normales, en las glándulas sudoríparas los iones  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Na}^+$  entran a las células a través de los canales CFTR y ENaC. En la fibrosis quística, el canal CFTR en membrana plasmática está ausente o es disfuncional, lo que induce la acumulación de iones  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Na}^+$  en la región extracelular.

un ambiente favorable para la proliferación bacteriana, principalmente en pulmones (véase la figura 4).

### La fibrosis quística es una enfermedad que causa la muerte

El conjunto de signos y síntomas de la fibrosis quística se hace evidente por la inflamación de los órganos afectados. La enfermedad llega a provocar esterilidad en hombres, además de que generalmente se puede presentar disfunción pancreática, bloqueo de intestinos y de vías respiratorias; esto último genera bronquiectasia –un padecimiento que induce la obstrucción de vías aéreas debido a la producción crónica de moco, manifestando dolor de pecho y sangrado al toser–. Finalmente la fibrosis quística induce la muerte.

Resulta muy importante detectar esta enfermedad en edades tempranas, en espera de que el tratamiento oportuno incremente la expectativa de vida del paciente. Es por esta razón que en algunos países, entre los métodos de detección temprana de enfermedades en neonatos –o perfil neonatal–, ya se incluye a la fibrosis quística.



**Figura 4.** Expresión del canal CFTR en células del pulmón. Las células apicales del pulmón están cubiertas por una capa de moco y cilios que protegen de las partículas infecciosas inhaladas. La consistencia de este moco está regulada por el flujo de  $\text{Cl}^-$  hacia el exterior de la célula y el paso intracelular de  $\text{Na}^+$  mediante los canales CFTR y ENaC. Cuando el canal CFTR es disfuncional o está ausente, la salida de  $\text{Cl}^-$  se ve disminuida e incrementa la entrada de  $\text{Na}^+$ ; esto induce la absorción de agua y la formación de moco pegajoso en el exterior de la célula.

Últimamente en México se ha hecho conciencia de este problema; en 2013 la Secretaría de Salud publicó la *Guía de práctica clínica: diagnóstico de fibrosis quística en la edad pediátrica*. Según la Asociación Mexicana para la Fibrosis Quística, actualmente se tiene reporte de que alrededor de 3 000 niños viven con esta enfermedad. Se calcula que en el país cada año nacen aproximadamente 400 niños afectados, de los cuales 15% son diagnosticados con vida y el resto fallece antes de los cuatro años. La expectativa de vida para pacientes con fibrosis quística en México no supera los 18 años.

Durante mucho tiempo se pensó que la fibrosis quística era una enfermedad exclusiva de la gente caucásica (blancos), pero esto no es completamente cierto. El análisis de la prevalencia de esta enfermedad muestra claramente que las personas caucásicas tienen mayor incidencia, pero no es el único grupo afectado, ya que la variabilidad génica se ha visto favorecida por la mezcla de razas.

A lo largo de la historia los síntomas de la fibrosis quística han sido malinterpretados y confundidos con enfermedades como neumonía y obstrucción intestinal, o incluso con el mal de ojo y hasta la brujería. Al ser una enfermedad de vías respiratorias que en la mayor parte de los casos se presenta con problemas estomacales, los primeros remedios incluían la limpieza de vías aéreas y la administración de enzimas pancreáticas. Posteriormente, con la aparición de los primeros antibióticos, éstos se utilizaron para combatir las infecciones; luego se incluyeron los antibióticos inhalados y se modificaron los hábitos alimentarios. Sin embargo, estos tratamientos eran dirigidos sólo a contrarrestar los síntomas; quizá incrementaban el pronóstico de vida, pero no curaban la enfermedad. Ahora se sabe que para poder combatir la fibrosis quística es necesario ir al origen del problema.

### El gen y la proteína CFTR

En 1989 se descubrió el gen CFTR que codifica a la proteína implicada en el desarrollo de la fibrosis quística; dicha proteína está compuesta por 1 480 aminoácidos. Con el auge que ha tenido la secuenciación de genomas, en la actualidad se han reportado cerca de 2 000 mutaciones en el gen CFTR. La mutación que se

ha encontrado en aproximadamente 90% de los pacientes con fibrosis quística consiste en la falta del aminoácido fenilalanina en la posición 508 de la proteína CFTR (CFTR- $\Delta$ F508, léase: deleción de la fenilalanina 508).

Una vez conocida la secuencia codificante de la proteína CFTR, se hicieron muchos experimentos en el laboratorio para saber cuál era el problema inducido por la proteína mutante ( $\Delta$ F508). Por ejemplo, se expresó tanto la proteína silvestre (control) como la mutante en cultivos de células y se comparó su **localización** mediante técnicas inmunológicas y de microscopía, entre otras.

La mutación  $\Delta$ F508 provoca que la proteína CFTR tenga un defecto en su **plegamiento**. Este defecto da lugar a que no se reconozca la señal que hace que la proteína llegue a la membrana de la célula. En otras palabras, la proteína se queda detenida en el tráfico... no puede llegar a su destino final en la membrana plasmática, donde cumpliría la función de permitir el flujo de  $\text{Cl}^-$  en la célula.

Los primeros indicios de que es posible rescatar la localización (o reubicar) el canal de cloro CFTR- $\Delta$ F508 se dieron tras expresar esta proteína en cultivos celulares mantenidos a temperaturas bajas (26 °C). Una vez que CFTR- $\Delta$ F508 fue localizado en membrana plasmática se realizaron estudios biofísicos que determinaron que la proteína es funcional aun cuando presenta una conductividad de  $\text{Cl}^-$  disminuida. Sin embargo, la reducción de la temperatura corporal a 26 °C no es un tratamiento viable para pacientes con fibrosis quística, debido a que la temperatura del cuerpo humano es en promedio 37 °C. No obstante, esto abrió una ventana de posibilidades para el descubrimiento de sustancias que asistan el plegamiento correcto del canal CFTR- $\Delta$ F508 con la finalidad de restablecer su correcto tráfico hasta la membrana plasmática.

En los trabajos de búsqueda de sustancias que favorezcan el plegamiento de proteínas de membrana se ha considerado el hecho de que las membranas están constituidas de lípidos (sustancias grasas), por lo que se abordó el uso de compuestos químicos como glicerol y dimetilsulfóxido (DMSO), con resultados positivos en el laboratorio. Basadas en estos resultados, las industrias farmacéuticas se dieron a la tarea de desarrollar compuestos que ayudaran a mejorar la expectativa de

vida; esto dio lugar a medicamentos como Lumacaftor e Ivacaftor, así como Orkambi (que es una combinación de Lumacaftor e Ivacaftor). Estos medicamentos han sido aprobados por la Agencia de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) y son los que más se utilizan para el tratamiento de la fibrosis quística. Actualmente, diversos grupos de investigación continúan buscando alternativas más eficaces para restaurar la ubicación y la función del canal CFTR mutante.

Aunque ha aumentado la expectativa de vida para el *niño que al ser besado en la frente sabe salado*, aún no existe un medicamento que alivie la enfermedad, pero hay esperanza de que pronto se encuentre la cura para la fibrosis quística.

**Roberto González-Reyes** desarrolló el tema “Diseño de terapias basadas en los mecanismos moleculares de la fibrosis quística” como práctica especial para obtener el grado de Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Juárez del Estado de Durango.

roberto\_emisael@gmail.com

**Guillermo Rojas-Chávez** es pasante de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Juárez del Estado de Durango; actualmente desarrolla su tesis para obtener el grado.

halo\_gerch@hotmail.com

**Estela Ruiz-Baca** estudió la licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guanajuato y el doctorado directo en Biología Experimental en el Instituto de Investigación en Biología Experimental de la Universidad de Guanajuato. Realizó una estancia posdoctoral en el Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Desde 2007 es profesor investigador en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Juárez del Estado de Durango y es miembro del Sistema Nacional de Investigadores, nivel I.

eruiz@ujed.mx

**Angélica López-Rodríguez** es profesora investigadora de tiempo completo en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Juárez del Estado de Durango. Estudió la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Tamaulipas; la maestría en la Unidad de

Laboratorios de Ingeniería y Expresión Genética de la Universidad Autónoma de Nuevo León; y obtuvo el grado de doctor en Ciencias Biomédicas en el Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Fue becaria de la Fundación Grass en una estancia de investigación en los Laboratorios de Investigación Marina (MBL, Woods Hole, Massachusetts, EUA). Posteriormente realizó su posdoctorado en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Su trabajo de investigación se basa en el análisis biofísico de los canales iónicos relacionados con patologías (canalopatías), con la finalidad de contribuir al diseño de nuevas estrategias terapéuticas.  
angelica.lopez@ujed.mx

## Glosario

**Portadores** de una enfermedad: personas que expresan una copia normal y una defectuosa del gen afectado, pero no manifiestan síntomas de la enfermedad.

**Localización** de las proteínas en las células: la fabricación (síntesis) y distribución de las proteínas son actividades vitales para la célula. Existen proteínas que sólo cumplen su función cuando se localizan en un determinado lugar, ya sea de manera fija en las membranas o de manera soluble dentro de la célula.

**Plegamiento** proteico: la interacción de los aminoácidos que codifican una proteína determina su arreglo conformacional, con giros, dobleces y empalmes, hasta generar su forma final.

## Lecturas recomendadas

Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, A. C. Disponible en: <<http://fq.org.mx/sitio/>>.

Escuela de Minas “Dr. Horacio Carrillo” (2007), *Historia de la sal*. Disponible en: <<http://www.oni.escuelas.edu.ar/2007/JUJUY/1310/historia.html>>.

Orozco, L., M. Chávez, Y. Saldaña, R. Velázquez, A. Carnevale, A. González-del Ángel y S. Jiménez (2006), “Fibrosis quística: la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas”, *Rev. Invest. Clín.*, 58(2): 139-152.

Palma, A. G., B. A. Kotsias y G. I. Marino (2014), “Funciones de los canales iónicos CFTR y ENaC en la fibrosis quística”, *Medicina (Buenos Aires)*, 74(2): 133-139.

Secretaría de Salud (2013), *Guía de práctica clínica: diagnóstico de fibrosis quística en la edad pediátrica*. Disponible en: <[http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS\\_627\\_13\\_FIBROSISQUISTI-CAPEDIATRICA/627GER.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_627_13_FIBROSISQUISTI-CAPEDIATRICA/627GER.pdf)>.