


Antonio García García

Catedrático emérito del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando.

Michael Berridge y el calcio

Born in 1938, Michael Berridge graduated in the University College of Rhodesia and Nyasaland in 1960 and attained his PhD at the University of Cambridge, UK. After carrying out post-doctoral research at the University of Virginia at the USA, he went back to the University of Cambridge. He made pioneering work in the field of cell signaling and discovered the inositol triphosphate mediated release of calcium from its intracellular endoplasmic reticulum store. This phenomenon was the basis for the understanding of cellular communication in a pleiyade of cell types and tissues, and had tremendous repercussions on multiple physiopathological mechanisms and drug therapy of many diseases. He was awarded a lot of prizes and honors, in the UK and abroad. He died a few weeks ago. Scientists from all over the world will remind his scientific breakthroughs who will serve current research to be moved forward.

Berridge irrumpió con fuerza en el tema de la señalización celular mediada por calcio, una secuencia de eventos que utilizan una montaña de células para ejercer su función

El 11 de abril de 2016 pedí a mis colaboradores Mercedes Villarroya y Marcos Maroto, que nos acompañaran a Michael Berridge, a su esposa y a mí a la cena que celebramos en El Buey. Aquel día, Michael impartió un seminario científico en mi Facultad, invitado por el profesor Antonio Cuadrado. Antonio no pudo acompañar a Michael y me pidió a mí que me encargara de disfrutar tan deliciosa experiencia. Conocía, naturalmente, a Michael por su relevante trabajo en los procesos de señalización celular mediados por calcio; pero nunca había tenido la oportunidad de compartir cena con él, que estuvo aderezada con una fluida conversación. Mi favorable impresión y admiración por el científico se complementó, aquella noche, con mi descubrimiento de que además de un gran investigador, Michael era un culto y educado caballero.

Berridge irrumpió con fuerza en el tema de la señalización celular mediada por calcio, una secuencia de eventos que utilizan una montaña de células para ejercer su función, a saber: (1) un receptor

(hoy llamado metabotrópico, ubicado en la superficie celular), se activa por un neurotransmisor u otro tipo de agonista; (2) el receptor activado, acoplado una proteína G, pone en marcha la síntesis de inositol tris-fosfato, generalmente abreviado como IP₃; (3) a su vez, el IP₃ activa un receptor intracelular ubicado en la superficie de la membrana que forma el retículo endoplásmico liso; (4) el receptor IP₃ activado abre un canal de calcio que forma parte estructural del mismo; (5) el calcio sale al citosol vía receptor IP₃, desde su depósito del retículo endoplásmico; (6) ello conlleva la elevación de la concentración citosólica del calcio, que activa una amplia gama de funciones fisiológicas; (7) finalmente, el ciclo se cierra con la recaptación del calcio de vuelta a su depósito reticular. A Berridge debemos el esclarecimiento de esta secuencia de eventos, incluidos la identificación del mensajero intracelular IP₃ y su receptor en el retículo endoplásmico.

¿Hizo este descubrimiento merecedor del Premio Nobel a Michael Berridge?

Quizás ahora que los medios y los gobiernos han logrado crear el pánico social con el coronavirus, podrían recomendar tomar profilácticamente unos gramos de vitamina C al día para evitar la infección

Creo que sí, aunque no llegara a alcanzarlo antes de fallecer hace unas semanas. Lo que si obtuvo en 1995 fue el Premio Shaw, considerado como el Nobel del Este, que consiste en tres premios anuales de un millón de dólares cada uno, que se conceden a investigadores en los campos de biología-medicina, astronomía y matemáticas. Obtuvo una plétora de otros prestigiosos premios internacionales; quizás el más relevante fuera el Premio Albert Lasker de Investigación Médica que se otorga en los EEUU y está considerado como la antesala del Nobel.

Para entender la razón de estos premios y honores, preciso es poner de relieve el impacto fisiológico, fisiopatológico y farmacoterápico de sus descubrimientos, que infiltraron literalmente cientos de laboratorios e investigadores de todo el mundo. Por ejemplo, la señalización mediada por la liberación intracelular del calcio regula el tono muscular vía receptores adrenérgicos, muscarínicos, y de angiotensina II o bradisinina entre otros; y por ende, esa regulación controla fisiológicamente la presión arterial; su desregulación da origen a la hipertensión, que se trata con fármacos que bloquean esos receptores por ejemplo, los bloqueantes alfa adrenérgicos, los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Existen ejemplos similares relacionados con las arritmias, la insuficiencia cardiaca, la fecundación, la proliferación celular y el cáncer, la actividad neural, el aprendizaje y la memoria, el metabolismo y la contracción muscular. En todos ellos está implicada la liberación reticular de calcio vía receptor IP3.

Cuando nos visitó en 2016, Sir Michael Berridge, miembro de la Royal Society, era profesor emérito del Instituto Babraham y profesor honorario de la Univesidad de Cambridge, en donde había trabajado largos años. En la cena que Mercedes,

Marcos y yo tuvimos con él, nos pareció que hablábamos con un buen científico pero que iba por la vida ligero de equipaje, en el sentido machadiano de la expresión. Es decir, con la humildad propia del verdadero sabio. Hablamos de mil cosas, pero, sobre todo, de algunos artículos de revisión que había publicado en los últimos años en solitario. Dos de ellos trataban el tema del efecto “preventivo” de la vitamina D en la enfermedad de Alzheimer. Estaba tan convencido de este efecto que él mismo había estado tomándola durante largos años. Me recordaba a otro destacado científico doblemente premiado con el Nobel, Linus Pauling, que tomaba varios gramos de vitamina C al día para prevenir la gripe. No sé cuántos seguidores tendrían Berridge con su vitamina D y el alzheimer y Pauling con su vitamina C y la gripe. Quizás ahora que los medios y los gobiernos han logrado crear el pánico social con el coronavirus, podrían recomendar tomar profilácticamente unos gramos de vitamina C al día para evitar la infección. Los fabricantes de vitamina C, como los de mascarillas quirúrgicas, lo agradecerían. En cualquier caso, volviendo a Michael Berridge, que nos ha dejado recientemente, podríamos los farmacólogos de la SEF tener un recuerdo para él pues nos dejó, entre otras cosas, el mecanismo que subyace en la diarrea, la deshidratación y la hipotensión producidas por la “deliciosa” seta amanita muscaria; el receptor muscarínico acoplado a una proteína G media los efectos de la muscarina que se une a estos receptores -y por ello les da su nombre-, liberando calcio vía receptor IP3 del retículo endoplásmico. Mis simpatías y condolencia para su esposa. Descanse en paz este hombre de talla universal.

Antonio García García
agg@uam.es